

**Diabetische Lipid- und Kohlenhydrat-
Stoffwechselanomalien bei
Arteriosklerosekranken
(Myocardinfarkt, peripherer arterieller Verschluß)**

DIETRICH SKOLUDA

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik Mainz

Direktor: Prof. Dr. med. P. Schölmerich

DIABETISCHE LIPID - UND KOHLENHYDRAT - STOFFWECHSELANOMALIEN

BEI ARTERIOSKLEROSEKRANKEN

(MYOCARDINFARKT, PERIPHERER ARTERIELLER VERSCHLUSS)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes - Gutenberg - Universität Mainz

vorgelegt von

DIETRICH SKOLUDA

aus Heiligenstadt

1967



Referent: Prof. Dr. med. B. Knick
Korreferent: Prof. Dr. med. P. Schölmerich
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. G. Thews

I N H A L T

	Seite
I. E I N L E I T U N G	
Einführung und Ziel der Untersuchungen	5 - 7
II. T H E O R E T I S C H E R T E I L	
1. Definitionen und Stadien des Diabetes mellitus	7 - 8
2. Metabolische Kriterien diabetischer Stoff - wechselanomalien	8 - 10
3. Die Lipoproteidlipase	10 - 11
4. Zur Pathogenese der Arteriosklerose	11 - 16
5. Metabolische Veränderungen bei Arteriosklerose	17
6. Arteriosklerose und Diabetes	
a) Arteriosklerotische Komplikationen bei Diabetes	18 - 20
b) Seruminsulinaktivität bei Arteriosklerose und Diabetes	20 - 21
c) Hormonelle - und Enzymdefekte bei Über- gewicht, Arteriosklerose und Diabetes	21 - 24
III. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	
A Krankengut und wissenschaftliche Methodik	
1. Auswahlkriterien und Zusammensetzung des Kollektivs	25
2. Sammlung klinischer Daten	25 - 26
3. Klinische Test - und Labormethoden	

a) i. v. Glucosetoleranztest	26 - 27
b) i. v. Tolbutamidtest	28 - 29
c) Die enzymatische Methode der Blutzuckerbestimmung	29
d) Bestimmung der Fettfraktionen	30 - 34
4. Hepatologische Untersuchungen	35
a) Das Punkt - Treff - Verfahren	35
b) Subjektive Einschätzung des Leberverfettungsgrades	36
5. Der Gewichts - Index nach SCHALL	36
6. Statistische Methodik	
a) Einfache Korrelationsrechnung	37 - 38
b) Partielle Korrelationsrechnung	38 - 39
c) Signifikanz der Korrelationskoeffizienten	39 - 40
d) Rangtest nach WILCOXON für unverbundene Stichproben	40 - 42
e) Das χ^2 - Verfahren	42 - 43
f) Ermittlung der Standardabweichung	43 - 44
g) Statistischer Erhebungsbogen	44 - 46

B Deskription der Ergebnisse

1. Ergebnisse des i. v. Tolbutamidtests	47 - 48
2. Ergebnisse des i. v. Glucosetoleranztests	49
3. Ergebnisse der Lipidbestimmungen	
a) Freie Fettsäuren	49
b) Triglyzeride	50
c) Gesamtcholesterin	50
d) Gesamtlipide	50

4. Bioptisch verifizierter Leberverfettungsgrad	50 - 51
5. Gewicht, Alter, Blutdruck	51
C Statistisch - methodische Auswertung der Befunde	
1. Stoffwechselkriterien bei unterschiedlich lokalisierter Arteriosklerosemanifestation	
a) Diabetes - Suchtests	52 - 55
b) Lipidwerte	55 - 58
2. Leberbiptische Untersuchungen	
I. Gruppenvergleich: Arteriosklerosekollektiv-Cholelithiasiskollektiv	58 - 62
II. Leberverfettung und Stoffwechselgrößen	
a) Leberverfettung und Diabetes-Suchtests	62 - 67
b) Leberverfettung und Lipidwerte	68 - 70
3. Vergleich zwischen i. v. Tolbutamidtest und i. v. Glucosetoleranztest	70 - 72
4. Korrelationsstatistische Untersuchungen	73 - 82
5. Diskussion der Ergebnisse	83 - 87
6. Zusammenfassung	87 - 88
7. Tabellen	89 - 92
8. Literaturverzeichnis	93 - 104

I. Einleitung

Einführung und Ziel der Untersuchungen

Es ist eine Erfahrungstatsache empirisch - klinischer Beobachtungen, daß Menschen mit dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus häufiger und frühzeitiger zur Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen und deren Folgen neigen als nichtdiabetische Individuen (22, 89, 95, 154). STEARNS und Mitarbeiter (139) stellten heraus, daß bei jeder diabetischen Person jenseits des 40. Lebensjahres eine verschieden stark ausgeprägte Coronarsklerose angenommen werden kann. Das Geschlecht ist dabei ein untergeordneter Faktor, der lediglich das Ausmaß der arteriosklerotischen Alterationen beeinflusst. Die häufigsten Todesursachen diabetischer Patienten sind der Coronarinfarkt oder andere vaskuläre Komplikationen (67). Es liegt auf der Hand, daß die Manifestation arteriosklerotischer Veränderungen bereits beginnt, wenn der Diabetes noch nicht in sein klinisches Stadium eingetreten ist. Die fehlgeleitete Stoffwechselsituation scheint bereits zu einem so frühen Zeitpunkt die Entwicklung der arteriosklerotischen Angiopathie zu determinieren.

Auf der Suche nach einer metabolischen Ursache arteriosklerotischer Gefäßveränderungen wurde aus diesem Grunde besonderes Interesse auf die Ergebnisse von Diabetes - Suchtests gerichtet, um die Häufigkeit abnormer Stoffwechselsituationen bei diesen Leiden aufzuklären. Zahlreiche Autoren haben über eine Verminderung der Glucosetoleranz bei arteriosklerotischen Patienten berichtet. Die Angaben über die Häufigkeit diabetischer Stoffwechsellagen schwankt bei verschiedenen Autoren in dem großen Bereich von 41 bis 85 % gegenüber einer Quote von 10 % in einer Kontrollgruppe (24, 28, 45, 59, 78, 122, 134, 136, 152, 153). Allen diesen subklinisch - diabetischen Veränderungen ist gemeinsam, daß die gemessenen Nüchternblutzuckerwerte kaum von denen eines stoffwechselgesunden Vergleichskollektivs abweichen. Erst die intravenöse Belastung mit Glucose zeigt die differente Reaktion.

Die evident hohe Quote subklinisch - diabetischer Stoffwechselsituation bewegte JACKSON zu der Frage, ob die subklinischen Diabetesformen nicht ein Phantasieprodukt unserer Glucosetoleranztests darstellten, da die Prävalenz diabetischer Symptome mit dem Alter erheblich ansteigt, bis schließlich ein höherer Anteil der Bevölkerung mehr abnorme als normale Glucosetoleranztests aufweist (64). Diesem Einwand ist entgegenzuhalten, daß die Häufigkeit von subklinischem Diabetes bei Patienten mit gesicherter Arteriosklerose gegenüber den bei nichtarteriosklerotischen Vergleichspersonen erhobenen Befunden signifikant erhöht ist.

Die Kohlenhydratstoffwechselstörung scheint den metabolischen Arteriosklerosekriterien relativ spät zugeordnet zu sein. Anomalien anderer Metaboliten werden bereits beobachtet, bevor die Diabetes - Suchtests einen pathologisch veränderten Glucosestoffwechsel aufdecken (77). Besonderes Interesse besteht in dieser Hinsicht für das Studium der Lipidfraktionen im Blut und von Zusammenhängen dieser Parameter unter Berücksichtigung der Ergebnisse des i. v. Glucosetoleranz- und des i. v. Tolbutamidtests.

Verschiedene Autoren haben der Leber eine bedeutsame Rolle bei der Entwicklung der Arteriosklerose zugeschrieben (102, 159). Es ist anzunehmen, daß den Vorgängen pathologischer Leberverfettung und der Ausbildung einer Arteriosklerose gemeinsame metabolische Veränderungen zugrunde liegen (133). Ein histologisch nachweisbares Substrat der metabolischen Stoffwechselalterationen - vor allem des Fettstoffwechsels - (133, 57) ist der Einbau von Fett in das Lebergewebe (52, 81).

Unter den Risikofaktoren für eine prämatüre Atherogenese ist dem Grad der Fettleibigkeit, dem Zigarettenkonsum sowie Veränderungen von Serumlipidfraktionen nach Resultaten großer epidemiologischer Studien eine besondere Bedeutung hinsichtlich koronarer Komplikationen zugesprochen worden (43, 69, 70).

In diesem Zusammenhang sollte bei einem Kollektiv von Patienten mit gesicherter Arteriosklerose in einer speziellen Studie die Sammlung einer Reihe klinischer und biochemischer Daten angestrebt werden, von denen Aussagen über die der Arteriosklerose zugeordneten Stoffwechselveränderungen zu erwarten waren. Zur Sicherung von Beziehungen zwischen einzelnen Meßgrößen war eine korrelationsstatistische Auswertung vorgesehen. Die synchrone Anwendung von zwei verschiedenen Diabetes - Suchtests an einem größeren Kollektiv ermöglichte zusätzlich einen Vergleich der Aussagekraft beider Verfahren und die Beantwortung der Frage, ob zwischen dem i. v.

Glucosetoleranztest und dem i. v. Tolbutamidtest Beziehungen gesichert werden können. Die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen stellen einen Beitrag zur klinischen Syntropieproblematik von Arteriosklerose und Diabetes dar.

II. Theoretischer Teil

1. Definitionen und Stadien des Diabetes mellitus (79, 160)

Im Interesse einer Systematisierung zahlreicher gebräuchlicher diabetologischer Termini hat die World Health Organisation (WHO) eine Expertengruppe mit der Aufgabe betraut, nach dem bisherigen Stand des Wissens über den Diabetes allgemein anwendbare Begriffe zu definieren. Je nach dem Ausfall von Diabetes - Suchtests, dem i. v. Glucosetoleranztest (GTT), dem i. v. Tolbutamidtest (TT) und dem Cortison - Glucosetoleranztest (CGTT), nach dem Ergebnis von Blut - und Harnzuckerbestimmungen sowie unter Berücksichtigung genetischer und konstitutionsbedingter Determination werden die Stadien des Diabetes mellitus folgendermaßen definiert:

a) Potentieller Diabetes ("Prädiabetes")

Potentielle Diabetiker sind Personen, bei denen aufgrund genetischer Determination (diabetische Eltern, Big baby - Mütter, Frauen mit Totgeburt, Inselzellhyperplasie) die Entwicklung eines Diabetes zu irgendeinem Zeitpunkt mit gewisser Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann. Das Vorliegen eines potentiellen oder "Prädiabetes" kann nur retrospektiv durch die spätere Diabetesmanifestation bewiesen werden. Der Begriff bezieht sich auf die Zeit zwischen Konzeption und Diabetesmanifestation. Die Diabetes - Suchtests sind im Stadium des potentiellen Diabetes normal.

b) Latenter Diabetes

Nach der Definition der WHO ist eine Person als "latent diabetisch" zu bezeichnen, wenn unter Normalbedingungen GTT und TT nicht pathologisch verändert sind, der CGTT jedoch pathologisch ausfällt. Unter besonderen Bedingungen (Infekte, Stress - Situation, Adipositas) können allerdings GTT und TT zeitweise pathologisch ausfallen.

c) Asymptomatischer Diabetes ("subklinischer oder chemischer Diabetes")

Personen mit asymptomatischem Diabetes zeigen einen pathologischen Ausfall der Diabetes - Suchtests. Die mit der enzymatischen Methode gewonnenen Werte der "wahren Glucose" können sowohl unter 130 mg% kapillär und unter 125 mg% venös als auch darüber liegen. Jedoch sind weder Hyperglykämie noch Glucosurie zu beobachten.

d) Klinischer Diabetes

Werden Hyperglykämie und Glucosurie beobachtet, erübrigt sich die Anwendung von Diabetes - Suchtests. Die Diagnose "klinischer Diabetes" ist gesichert.

2. Metabolische Kriterien diabetischer Stoffwechselanomalien

Eine der Hauptwirkungen des Insulins ist sein lipogenetischer Effekt, die Synthese von Fett aus Kohlenhydraten.

Dieser Effekt ist mit einem Absinken des Blutzuckerspiegels, einem Absinken des Phosphats, das bei den Metabolisierungsvorgängen der Glucose benötigt wird und mit einer Senkung des Spiegels der freien Fettsäuren verbunden (98). Im Zustand des Insulinmangels beobachtet man das umgekehrte Bild: anstelle von Lipogenese herrscht Lipolyse vor. Der durch die Unfähigkeit des Organismus zur ausreichenden Glucoseverwertung hervorgerufene Mangel an Energie wird kompensatorisch dadurch vermindert, daß langkettige Fettsäuren freigesetzt werden, die vor allem Leber und Muskel zur Deckung ihres Energiebedarfs direkt zur Verfügung stehen (7).

Die Kontrolle von Lipidfraktionen im Serum diabetischer Personen zeigte enge Beziehungen zwischen verminderter Glucosetoleranz und vermehrter Lipämie. Dabei ist die graduelle Höhe des Spiegels der freien Fettsäuren am deutlichsten eine Funktion der Insulinwirkung (98), doch zeigen auch die anderen Lipidfraktionen bei Diabetikern erhöhte Serumwerte (19, 77, 155). Durch experimentelle Verabreichung von Insulin bestätigte BALASSE die engen Beziehungen zwischen Serum - Spiegel von Insulin und freien Fettsäuren. Bei Injektion von Insulin wurde ein deutliches Absinken abnorm erhöhter freier Fettsäuren erzielt (7). Der Spiegel der freien Fettsäuren ist nicht nur eine Funktion der Insulinkonzentration im Serum.

Eine Veränderung des Glucosespiegels im Blut hat ganz ähnliche Einflüsse auf die freien Fettsäuren wie das Insulin: ein Überangebot an Glucose steigert wie Insulin die Veresterung der intrazellulären freien Fettsäuren zu Depotfett (16). Bei Senkung des Glucosespiegels werden ebenso wie bei Mangel an Insulin die Reservetriglyzeride im Fettgewebe hydrolysiert und freie Fettsäuren freigesetzt.

Kommt es zu einer Insuffizienz der Energiezulieferung infolge einer durch Insulinmangel oder Insulinunwirksamkeit hervorgerufenen Unfähigkeit zur Glucoseassimilation bzw. infolge eines Mißverhältnisses zwischen Energiebedarf und Glucosespiegel (zum Beispiel im Hungerzustand), so treten die freien Fettsäuren an die Stelle der Glucose und dienen Leber und Muskel als direkte Energielieferanten.

Für den Einfluß, den ein verminderter Glucosespiegel auf die freien Fettsäuren ausübt, können zwei Erklärungen angeführt werden.

Die erste bezieht sich auf die direkte Abhängigkeit der Insulinausschüttung von der Höhe des Glucosespiegels im Blut. Besteht durch ein vermindertes Glucoseangebot im Blut eine geringere Notwendigkeit ihrer Eliminierung, so wird die Insulinsekretion gebremst, der lipolytische Effekt wird verstärkt und die aus dem Fettgewebe durch Hydrolyse mobilisierten freien Fettsäuren sind vermehrt im Blut nachzuweisen. Die Befunde über erhöhte Spiegel der Insulinaktivität (ILA, IRI) im Serum von Diabetikern (Ausnahme: juveniler Diabetes), Arteriosklerosekranken und Adipösen sprechen gegen diese Annahme. Die paradox erscheinende Hyperinsulinämie im Serum von Diabetikern ist weder mit dem Diabetes noch mit der gemessenen erhöhten Konzentration an freien Fettsäuren zu vereinbaren, die doch ebenso durch Mangel an Insulin hervorgerufen wird wie Diabetes in früherer Zeit als Insulinmangelphänomen erklärt wurde. Schlüsse aus experimentellen Befunden haben diesen Widerspruch gelöst. Die gesteigerte Lipolyse bei Diabetikern wird durch Mangel an wirksamem Insulin erklärt, das durch eine hypothetische Enzymreaktion in seine an der Muskulatur isoliert unwirksamen Ketten gespalten oder durch Inhibition und Antagonismus in seiner Wirkung qualitativ eingeschränkt wird (42, 54, 149).

Eine weitere Erklärung für die Beeinflussung von freien Fettsäuren und Glucosekonzentration im Serum gab RANDLE (119). Er schrieb der Glucose einen direkten Einfluß auf den Metabolismus der freien Fettsäuren ohne Berücksichtigung des Insulinmechanismus zu. Der Befund, daß der Spiegel der freien Fettsäuren eng verbunden ist mit dem der Plasma - Glucose veranlaßte ihn zu der Hypothese, daß ein Glucose - Fettsäure - Zyklus existiere.

Die Problematik der Wechselbeziehungen von Glucose und freien **Fettsäuren** ist noch nicht befriedigend gelöst und bedarf weiterer **Aufklärung**.

3. Die Lipoproteidlipase

1943 haben HAHN und Mitarbeiter im Experiment gezeigt, daß sich lipämisches Plasma nach Heparininjektion klären läßt (56). Es steht heute fest, daß nicht dem Heparin primär der klärende Effekt zuzuschreiben ist, sondern daß durch die Heparinwirkung eine Lipase aktiviert wird, die in der Lage ist, die an Eiweiß gebundenen Triglyzeride in freie Fettsäuren und Glyzerin zu spalten (85). Entsprechend seiner Wirkung wurde das Ferment Lipoproteidlipase genannt. Die Messung der Fermentaktivität im Warburg - Apparat ist möglich (86). Nach RIZACK (126) findet sich die Lipase in einer aktiven und inaktiven Form vor. Der Wirkungsmechanismus der Lipolysesteigerung funktioniert über eine Aktivierung der Lipoproteidlipase. Aktivierend wirken eine Reihe von biogenen Aminen (25, 68) und Hormone wie Adrenalin und Noradrenalin (90), TSH (151), STH (52, 63) und ACTH (61, 99). Im Gegensatz zu dieser großen Zahl von Wirksubstanzen, die die Lipolyse im Sinne einer Steigerung beeinflussen, ist das wahrscheinlich einzige lipogenetisch wirkende Hormon das Insulin (65, 110). Jede Verminderung des Spiegels an wirksamem Insulin geht durch das Überwiegen der antagonistisch wirkenden Substanzen mit einer Steigerung der Lipoproteidlipaseaktivität einher. Offensichtlich ist jedoch der Aktivitätsgrad der Lipoproteidlipase nicht allein durch den Antagonismus von Insulin auf der einen und einer Reihe anderer Substanzen auf der anderen Seite zu erklären. Die Verhältnisse liegen komplizierter. Die diabetische Stoffwechselsituation scheint nämlich die Lipoproteidlipaseaktivität an Fettgewebe und Muskel gegensätzlich zu beeinflussen. KESSLER (74) hat nachgewiesen, daß bei diabetischer Stoffwechsellage die Fermentaktivität im Depotfett abfällt, während sie im Herzmuskel

ansteigt. Unter Insulinsubstitution normalisieren sich die Verhältnisse wieder. Wahrscheinlich soll auf diese Weise die bei der mangelhaften Fähigkeit zur Glucoseeutilisation gestörte Energieversorgung des Herzmuskels durch Neuverteilung energiereicher Fettsäuren zwischen Depotfett und Herzmuskel verbessert werden.

4. Zur Pathogenese der Arteriosklerose

"Die Arteriosklerose ist gekennzeichnet durch die Bildung von Atheromen der Intima, die zur Einengung des Arterienlumens führen und durch thrombotische Prozesse kompliziert sein können."

(Allgemeine Definition der Arteriosklerose durch die Amerikanische Gesellschaft zum Studium der Arteriosklerose, 1952).

Eine genaue, die ursächlichen Veränderungen betreffende Kurzdefinition der Arteriosklerose ist nicht möglich, da alle Bemühungen um die Aufdeckung eines führenden Substrats bisher ohne Erfolg geblieben sind. Möglicherweise beginnt die Arteriosklerose mit einer krankhaften Änderung der Blut - Gewebsschranke, als deren Folge die ersten Veränderungen an der Intima beobachtet werden können (20).

Am Anfang steht das fettfreie Ödem, das durch eine örtliche Vermehrung der Gewebsflüssigkeit in der Grundsubstanz der Intima entsteht. Durch bindegewebige Umbauvorgänge wird aus dem initialen Ödem die verfaserte initiale Narbe, die über lange Zeit in einem Ruhezustand verharren kann. Häufig jedoch nimmt die Entwicklung der Gefäßveränderungen ihren Fortgang. Man beobachtet qualitative und quantitative Mucopolysaccharidveränderungen der Grundsubstanz, Quellung und Auflockerung der Intima. Wirken die Bedingungen, die zur Quellung geführt haben fortgesetzt weiter, kommt es zur völligen Depolymerisation der Grundsubstanz, Auflösung der bis dahin noch erkennbaren lumennahen Faserstruktur der Intima und zur weiteren Einlagerung von Lipoidmaterial vor allem in die tieferen Schichten (20, 109). Dabei sind die Cholesterinester mengenmäßig am häufigsten beteiligt. Die inneren Lagen der Intima beantworten die Schädigungen mit verstärkter Faserbildung, die unter Abdeckung

der eingelagerten Lipoidmassen zu beetartigen Verdickungen in das Arterienlumen hinein führt. Schreiten die Prozesse weiter fort, finden sich in den Lipoidmassen Erweichungsherde, in denen durch Zersetzung von Lipoiden Cholesterin auskristallisiert. Recht häufig ist mit der Deponierung von Lipidmaterial in der Intima die Einlagerung von Kalk verbunden. Damit hat sich das klassische Atherom (MARCHAND) gebildet. In vielen Fällen wird durch das Fortwirken der gleichen Quellungsnekrose, die zum Atherom geführt hat (20), die dünne Bindegewebeschicht, die den breiigen Inhalt des Atheromsäckchens gegen das Gefäßlumen zu abgrenzt, aufgelöst. Die Bildung atheromatöser Geschwüre ist die Folge. Gewöhnlich heilt das durch den Blutstrom gereinigte Ulcus narbig ab. Damit ist wiederum eine stationäre Phase erreicht, die aber zum Schauplatz eines neuen Rezidivs, einer fortschreitenden Weiterentwicklung der Arteriosklerose werden kann. Erneute Quellungsvorgänge und Atherombildungen, Kalkablagerungen, hyaline Verdichtungen der Gefäßwand, ulzeröse Prozesse und sekundäre Thrombosierungen können zur völligen Verlegung des Gefäßlumens mit den entsprechenden Folgen für den versorgten Gewebebezirk führen (20).

Typisch für die Arteriosklerose ist ihr schubweiser Verlauf mit langen Stillständen und plötzlicher Progredienz. Nach topographischen Gesichtspunkten wird ein peripherer und ein zentraler Typ unterschieden, doch sind die lokalisatorischen Prinzipien noch völlig ungeklärt (58). Die periphere Gefäßsklerose zeichnet sich gewöhnlich durch einen langsamen, protrahierten Verlauf mit stetiger Zunahme der Beschwerden bis zum völligen Verschuß aus. Die zentrale Katastrophenkomplikation des Coronarinfarkts dagegen erfolgt nicht selten aus "heiterem Himmel", ohne daß langjährige zunehmende Herzbeschwerden als Vorboten des Ereignisses zu beobachten waren. Nach Ansicht einiger Autoren wird der Herzinfarkt ausgelöst durch einen akuten Schub der Coronarsklerose, der durch eine unspezifische Mesenchymreaktion verursacht wird (50, 132).

Autoptische Untersuchungen an menschlichen Aorten haben keinen Zweifel daran gelassen, daß die Deposition von Lipidmaterial bereits in den ersten Lebensjahren beginnt. Diese frühen Einlagerungen sind noch reversibel. Man muß aber annehmen, daß die Einlagerungen die Stellen späterer bleibender arteriosklerotischer Veränderungen markieren (34, 97). Eine der ersten faßbaren Veränderungen ist die Einlagerung von Lipidmaterial. Daher erhebt sich die Frage nach dessen Herkunft. Es wird sowohl eine Produktion durch die Zellen der Intima als auch eine Invasion aus dem strömenden Blut angenommen. Die Austauschvorgänge zwischen Blut und Zellen haben die Untersuchungen über diese Frage erschwert (4). DUNCAN und OKISHIO markierten den Proteinanteil der Lipoproteide mit radioaktiven Isotopen. Sie konnten zeigen, daß die Lipoproteide vom Blut aus in die Endothelzellen eintreten und dann tiefer in die Arterienwand eindringen (36, 108). Diese Beobachtung läßt uns annehmen, daß die Höhe der Serumlipidspiegel eine wichtige Rolle bei der Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen spielt.

Die wenigen Untersuchungen, in denen es gelang, den Plasma - Cholesterinspiegel und die morphologischen Gefäßveränderungen innerhalb kürzerer Zeitabstände zu erfassen, haben verdeutlicht, daß zwischen Plasma - Cholesterinspiegel und Schwere der Arteriosklerose keine engen Beziehungen bestehen (13, 53, 111). Deshalb kann eine Bestimmung des Serum - Cholesterinspiegels im Einzelfall weder Hinweise auf den Schweregrad eventuell vorhandener arteriosklerotischer Veränderungen noch auf das Risiko ihrer Entstehung geben. Es gibt Personen mit langfristig erhöhtem Serum - Cholesterinspiegel, die nicht arteriosklerotisch werden und Patienten, bei denen es trotz relativ niedriger Cholesterinwerte zur Manifestation einer Arteriosklerose kommt (76).

Wenn auch im Einzelfall die Höhe des Serum - Cholesterinspiegels nicht durchweg als ein Kriterium für die eventuelle Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen gewertet werden kann, so weisen doch Befunde an größeren Kollektiven darauf hin, daß ganz allgemein mit steigendem Serum - Cholesterin das Risiko wächst, coronarkrank zu werden (43, 60, 69, 70). Damit ist aber nicht gesagt, daß Coronarkrankheit gleich Coronarsklerose ist. In diesem Zusammenhang ist ein Befund von Interesse, den BSCHORR (23) 1963 beschrieben hat. Er konnte im Kapillargebiet eines 40 - jährigen Mannes nach einer fettreichen Mahlzeit histologisch Fettröpfchen nachweisen, die so groß waren, daß sie als Todesursache angesehen werden mußten. Nicht jeder Herztod unter den Zeichen eines Myocardinfarkts ist demnach beweisend für eine ausgeprägte Arteriosklerose.

Die Entwicklung der Arteriosklerose ist ein multifaktorieller Prozeß. Dabei spielen endogene und exogene Faktoren gleichermaßen eine Rolle. Neben der primären Mesenchymreaktion, die anscheinend die Voraussetzungen für die Bildung arteriosklerotischer Depots schafft und der Höhe des Serum - Cholesterinspiegels sind weitere Faktoren von Bedeutung. In der Diskussion um die Arteriosklerose sind in den letzten Jahren die Triglyzeride mehr und mehr in den Vordergrund gerückt. ALBRINK (2) hat ihnen die entscheidende Bedeutung sowohl für die Symptomatologie als auch für die Pathogenese der Arteriosklerose zugeschrieben. Die Höhe des Triglyzeridspiegels ist unter anderem offenbar vom Anteil der Kohlenhydrate in der Nahrung abhängig. Der Nüchtern - Triglyzerid - spiegel liegt bei kohlenhydratreicher und fettarmer Kost um durchschnittlich 100 % höher als umgekehrt (26).

Neben den metabolischen Veränderungen ist dem Blutdruck besondere Bedeutung zuzumessen. Für jeden vorgegebenen Cholesterinspiegel im Blut steigt das Risiko zum Coronarinfarkt in strenger Korrelation mit dem Blutdruck (70). Als exogener Risikofaktor wurde Nikotingenuß überzeugend dargestellt (103). Die zentrale Form der Arteriosklerose ist durch die gelegentlich eintretenden sekundären thrombotischen Komplikationen besonders tückisch. Cardiovasculäre und cerebrale Katastrophen wie Herzinfarkt oder apoplektischer Insult sind die Folge. In der Pathogenese der arteriosklerotischen Sekundärfolgen durch thrombotische Prozesse kommt der physiologischerweise vorhandenen Gleichgewichtsregulation zwischen der fibrinolytischen und der Gerinnungsaktivität eine wichtige Rolle zu. Bei Arteriosklerosekranken ist das Gleichgewicht nach der Seite der Aktivierung des Gerinnungssystems hin verschoben (84). Gefördert werden die Gerinnungsmechanismen durch erhöhte Spiegel des postprandialen Neutralfetts, wie man sie infolge Störung der Klärvorgänge bei Patienten mit Arteriosklerose findet und alimentär durch den Fettsäuretyp, mit dem die Blutplättchen zusammenkommen. Linol - und Linolensäure verursachen zum Beispiel keine Thrombozytenagglutination (73).

Weiter oben wurde darüber referiert, daß sich bei Arteriosklerose eine signifikante Erhöhung der Serumlipide findet. Damit sich an den Prädispositionsstellen der pathologischen Mesenchymreaktion arteriosklerotische Veränderungen manifestieren, muß offenbar ein Defekt im System der Metabolisierungsvorgänge der Serum - Lipide vorausgesetzt werden.

In Untersuchungen von RATHMANN (121) wurden die Fett - Toleranzkurven nach Verabreichung einer fettreichen Mahlzeit von Patienten mit Arteriosklerose mit einem Kollektiv von Gesunden verglichen. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen ein etwa gleicher Anstieg des Serum - Lipidspiegels, der allerdings bei den normalen Personen früher zum Ausgangspunkt zurückkehrte als bei den arteriosklerotischen Probanden. Bei letzteren stieg der Serum - Lipidspiegel sogar noch weiter an und erreichte einen deutlich höheren und weit verzögerten Gipfelpunkt.

Normalerweise befinden sich die im Serum kreisenden Lipide in einem Gleichgewicht mit den Lipiden in den Zellen des benachbarten arteriellen Gewebes (128). Die Ablagerungen sind abhängig von der Qualität und Quantität der kreisenden Lipide, ihrem metabolischen Zustand und davon, in welchem Maße die Lipide zur Deckung des Energiebedarfs direkt herangezogen werden. Da eine ganze Reihe von Faktoren zusammenspielen, ist die Deponierung von Lipiden in der Gefäßwand in vivo keine exakte Funktion des Lipidspiegels. Jedoch bestehen gewisse Zusammenhänge. In vitro - Modellversuche, die im Department of Preventive Medicine der Harvard Medical School vorgenommen wurden, sind mit den in vivo Befunden nicht zu vergleichen. Die in vitro - Versuche, bei denen Gewebekulturen aus menschlichen Aortenzellen mit Seren verschiedenen Lipidgehaltes inkubiert wurden, ergaben eine strenge Proportionalität zwischen intrazellulärer Lipidablagerung und dem Betrag des im Serum vorhandenen Cholesterins. Die reversiblen Ablagerungen wurden potenziert durch das Hinzufügen gesättigter Fettsäuren und gebremst durch das Hinzufügen ungesättigter Fettsäuren (123).

Im Zusammenhang mit RUTSTEINS Untersuchungen, der die in seinem Modellsystem verwandten menschlichen Aortenzellen nicht unter bestimmten Gesichtspunkten (wie Krankheiten ihrer Spender usw.) auswählte, kann man zwischen einer pathologischen und einer physiologischen Reaktion der Zellen auf eine Erhöhung des Spiegels der im Gefäßsystem zirkulierenden Lipide unterscheiden. Beobachtungen von LAZZARINI - ROBERTSON (88) haben ergeben, daß die Aufnahme radioaktiv markierter Lipoproteide durch die Arterien von Patienten mit arteriosklerotischen Läsionen um 56 % bis 78 % höher ist als bei denen einer Kontrollgruppe. Diese Beobachtung unterstützt die Annahme, daß sich bereits vor der Einlagerung von Lipiden Veränderungen an den Zellen der Gefäßwand abspielen müssen (105).

Nach MOON und RINEHART (101) geht eine Vermehrung der Mucopolysaccharide im Bindegewebe der Arterienwand einer Anhäufung von Lipiden voraus. Am Beginn verstärkter Einlagerungen stehen primäre Veränderungen des Mesenchyms. Die Aufklärung jener pathologischen Mesenchymreaktion wäre zugleich die Aufklärung des Mechanismus der Arterioskleroseentstehung. RUTSTEINS Modellversuch ergab Reversibilität der Cholesterinablagerungen, wie sie sicherlich für den Stoffwechselgesunden typisch ist. Die Manifestation der arteriosklerotischen Krankheit beginnt jedoch dort, wo die Depots irreversibel werden. Will man die Ursachen für die Entstehung irreversibler arteriosklerotischer Plaques untersuchen, so muß man sich mit den Gründen der Auskristallisierung von Cholesterin und der Einlagerung von Kalk befassen. WILKENS (157, 158) untersuchte in einem in vitro - Testsystem, in welcher Weise einzelne Faktoren geeignet waren, die Auskristallisation von Cholesterin zu beeinflussen. Es wurde der sogenannte CR - Wert (Cristallisation - Rate) von Cholesterin nach einer Anordnung bestimmt, die von WILKENS 1963 angegeben worden war (157). Dabei ergab sich, daß zwischen Blut - Glucose und CR - Wert eine positive Korrelation besteht. Die Beeinflussung des CR - Wertes ist ein Effekt der Glucose selbst. Im Hinblick auf diesen experimentellen Befund sollte bei Bedingungen, in denen ein erhöhter Glucosespiegel gefunden wird, beziehungsweise bei verminderter Glucosetoleranz leicht induziert wird, eine vermehrte Häufigkeit von Arteriosklerose erwartet werden (158). Es gibt genug Gründe für diese Annahme. Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen haben, wie diese und andere Untersuchungen zeigen, falls sie noch nicht an einem manifesten Diabetes erkrankt sind, eine verminderte Glucosetoleranz. Die gesteigerte Empfänglichkeit von Diabetikern für ischämische Herzerkrankungen ist bekannt. Nach Ansicht verschiedener Autoren ist die Retention von Cholesterin in seiner kristallinen Form in der Arterienwand Anlaß für die Entwicklung der extensiven Fibrose, wie man sie in den ausgebildeten arteriosklerotischen Plaques beobachtet. Es wurde gezeigt, daß das kristalline Cholesterin in der Intima und den angrenzenden Gewebebezirken eine derartige fibrotische Reaktion hervorruft, während es in seiner Lipoproteidform in dieser Hinsicht unwirksam ist (1, 137).

Im Gegensatz zur Auskristallisation von Cholesterin in den arteriosklerotischen Beeten ist die Einlagerung von Kalk keine Folge gestörter Stoffwechselfunktionen. Wahrscheinlich ist der Grund in den Veränderungen des Gefäßbindegewebes zu suchen. Die Mesenchymveränderungen zeichnen sich durch Anwachsen des Betrages von Chondroitinsulfat B und Heparitinsulfat aus. DUNSTONE (39) wies eine deutliche Affinität von Chondroitinsulfat für Calcium - Ionen nach, die größer ist als für andere Ionen.

5. Metabolische Veränderungen bei Arteriosklerose

Weiter oben sind bereits verschiedentlich metabolische Veränderungen bei Arteriosklerose besprochen worden. Im folgenden soll deshalb lediglich eine kurze Zusammenfassung gegeben werden:

- a) Bei Patienten mit Arteriosklerose findet sich in einem hohen Prozentsatz eine Abnahme der Glucosetoleranz auf eine orale oder intravenöse Belastung (24, 28, 45, 59, 78, 122, 134, 136, 152, 153).
- b) Personen, die die klinischen Zeichen einer Arteriosklerose zeigen, neigen dazu hyperlipämisch zu sein und haben gehäuft erhöhte Spiegel von Triglyzeriden, Cholesterol und anderen Lipiden im Blutstrom (10, 32, 69).
- c) Bei alimentärer Fettbelastung sind bei Patienten mit Arteriosklerose - verglichen mit Stoffwechselgesunden - höhere und länger andauernde Hyperlipidämien zu beobachten (121).
- d) Bei der menschlichen Arteriosklerose ist die vorhandene Dyslipämie durch eine Vermehrung der Lipoproteine gekennzeichnet (114).
- e) Das Blut arteriosklerotischer Patienten neigt schneller zur Gerinnung als das von Normalpersonen (72, 104).
- f) Die Lipoproteidlipase ist bei Arteriosklerose vermindert (133).
- g) Im Serum von Arteriosklerosepatienten finden sich erhöhte Werte der Insulinaktivität (ILA) bzw. des mit immunologischen Methoden nachgewiesenen Insulins (IRI) (77).
- h) Im Serum von Arteriosklerosekranken konnte eindeutig ein Antagonismus gegen Insulin nachgewiesen werden (148).
- i) In den Zellen der arteriosklerotischen Gefäßwände wurde verschiedentlich ein Mangel vor allem von B - Vitaminen beobachtet, von denen bekannt ist, daß sie im Körper als Coenzyme fungieren. Daraus wird geschlossen, daß bei Arteriosklerose Enzymmechanismen gestört sind (44, 49, 156).

6. Arteriosklerose und Diabetes

a) Arteriosklerotische Komplikationen bei Diabetes

Arteriosklerotische Veränderungen werden häufig bereits vor der Aufdeckung eines Diabetes mellitus beobachtet und zahlreiche Patienten suchen den Arzt wegen diabetischer Ulzerationen oder der kardiovaskulären Symptomatik auf ohne daß sie von dem Bestehen einer diabetischen Stoffwechsellage Kenntnis haben. Die verminderte Glucosetoleranz im Belastungstest deckt bei diesen Patienten vielfach das Vorhandensein eines subklinischen Diabetes auf (40).

Die diabetischen Gefäßveränderungen können hinsichtlich ihrer Lokalisation und nach ihrem zeitlichen Auftreten eingeteilt werden. Die lokalisatorischen Prinzipien sind bisher wenig aufgeklärt und es ist unbekannt, warum sich bei dem einen zunächst ein Kapillarschaden unter den Zeichen zunehmender renaler Insuffizienz oder dem Bild der diabetischen Neuropathie und Retinopathie manifestiert, bei dem anderen dagegen die arteriellen Gefäßveränderungen in Form peripherer Durchblutungsstörungen oder kardiovaskulärer Komplikationen im Vordergrund stehen. Veränderungen an den Arterien führen den Patienten gewöhnlich früher zum Arzt als Kapillarschäden, da die Symptomatik einer gestörten arteriellen Durchblutung deutlicher und eindringlicher empfunden wird. Die durch Kapillarbeteiligung hervorgerufenen Veränderungen sind dennoch in großem Umfang objektiven klinischen Untersuchungsmethoden zugänglich.

Die arteriosklerotischen Gefäßveränderungen entwickeln sich über lange Zeiträume und treten häufig bereits in Erscheinung bevor Hyperglykämie oder Glucosurie als Zeichen der Diabetesmanifestation entdeckt werden, also noch im Stadium des subklinischen Diabetes, in dem lediglich eine gestörte Glucosetoleranz beobachtet wird (22, 89, 95, 154).

Es kommt recht häufig in diesem frühen Stadium der Diabetesentwicklung zur Einschränkung der peripheren Durchblutung mit Claudicatio intermittens, zu kardiovaskulären Komplikationen wie Coronarinfarkt oder pectanginösen Beschwerden und zu cerebralsklerotischen Erscheinungen wie Erweichung und apoplektischer Insult. Die diabetische Gangrän ist - von Ausnahmen abgesehen - gewöhnlich eine Spätfolge der Zuckerkrankheit. Das sogenannte "spätdiabetische Syndrom" ist durch das Vorhandensein von Arterien- und Kapillarschäden in mehr oder weniger starkem Grade ausgezeichnet.

Die Retinopathia diabetica, die in 32,5 % der Patienten beobachtet wird (123), ist gewöhnlich die erste objektiv faßbare Äußerung der im Gang befindlichen Veränderungen an den kleinsten Arterien und Kapillaren. Im weiteren Verlauf der progredienten Form dieser Erkrankung erblinden 7 % der Patienten (123). Spaltlampenuntersuchungen lassen weitere Augenveränderungen wie Rubeosis iridis diabetica mit Einsprossungen feiner Gefäßbüsche über die Irisfläche und in die Kammerwinkel erkennen, ein Vorgang, der letztlich immer zum sekundären Glaukom führt.

Die Entdeckung der diabetesinduzierten renalen Insuffizienz erfolgt durch laborchemische Untersuchungen, die nach Erkennung des Diabetes durchgeführt werden. Bei Spätdiabetikern unter 40 Jahren, bei denen die Erkennung des Diabetes 21 Jahre zurückliegt, ist die diabetische Nephropathie in 35 % der Fälle Todesursache, bei älteren Patienten dagegen nur in 12 % (91). Im Lichtmikroskop findet sich zu Anfang eine diffuse Glomerulosklerose, im weiteren Verlauf das von KIMMELSTIEL und WILSON beschriebene Bild der spezifischen nodulären Glomerulosklerose (75). Die interkapilläre Glomerulosklerose verläuft mit nephrotischem Einschlag. Dabei kommt es nicht in allen Fällen zur Ausbildung einer renal bedingten Hypertension. In 25 % der Fälle sind im Urogramm Papillennekrosen nachzuweisen (123).

Die diabetische Neuropathie zeigt keine zeitliche Zuordnung zu einem bestimmten Stadium der Diabetesentwicklung. Zunächst noch reversible neurologische Abnormitäten treten manchmal bereits zu einem frühen Zeitpunkt des Diabetes auf (140). Beim Spätdiabetiker sind neuritische und neuralgische Beschwerden, die wahrscheinlich durch Alterationen der Vasa nervorum hervorgerufen werden, häufig (46). In wenigen Fällen finden sich schwere atrophische Veränderungen an der Muskulatur und Paresen (141). Die Symptome der diabetischen Enzephalopathie sind: Neigungen zu Krampfanfällen, passagere Hemiparesen und abgestumpfter Intellekt. Oft stehen die an den Hirngefäßen nachweisbaren Veränderungen im Gegensatz zur Schwere des klinischen Erscheinungsbildes, sodaß mit einer doppelten Pathogenese, einer metabolischen und einer angiologischen gerechnet werden muß (92).

Seltener findet sich nach Manifestation des Diabetes eine Osteoporose, gewöhnlich ohne lokalisatorische Eigenart. Zuweilen erscheint die Osteopathie unter dem Bild des "diabetischen Fußes" mit vorwiegender Lokalisation im Bereich der unteren Extremität (123).

Durch die Einführung des Insulins in die Behandlung des Diabetes ist der Komatod ausgesprochen selten geworden. An seine Stelle trat der Tod an den Folgen der diabetischen Angiopathie, die um so häufiger und schwerer ist, je länger der Diabetes besteht. Unter den Todesursachen stehen die kardiovaskulären Komplikationen an erster Stelle, an denen etwa 50 % aller Diabetiker sterben (67). Die Überlebensquote bei peripheren Gefäßverschlüssen ist, wie Untersuchungen von SCHADT und Mitarbeitern ergeben haben, für Diabetiker deutlich geringer als für nichtdiabetische Vergleichspersonen. In einer Gruppe von 422 Patienten mit Verschuß der A. femoralis betrug die 5 - Jahres - Überlebensrate 75 % für Patienten ohne Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, dagegen nur 54 % für diabetische Personen (129). Im Vergleich zu den Patienten ohne Störung des Kohlenhydratstoffwechsels sind bei den Diabetikern die arteriellen Verschlüsse vorwiegend in den weiter distal gelegenen kleineren Arterien lokalisiert (96).

b) Seruminsulinaktivität bei Arteriosklerose und Diabetes

Fügt man in einem in vitro - Testsystem zu Muskel - oder Fett - gewebe normales Plasma hinzu, kann man eine Zunahme der Glucoseaufnahme, ihres Abbaus und eine Vermehrung der Glykogensynthese nachweisen. Bei Verwendung stark verdünnter Insulinlösungen anstelle von Plasma ist der Effekt derselbe. Aufgrund dieser Beobachtungen schrieb man dem Plasma eine Insulinaktivität (ILA, IRI) zu, die unter bestimmten, reproduzierbaren Bedingungen meßbar ist.

Die Untersuchungen über die ILA haben gezeigt, daß unterschiedliche Konzentrationen in allen Fraktionen von Globulinen und Albuminen nachweisbar sind (115, 120, 94). Auf die Verteilung innerhalb der einzelnen Serumfraktionen ist die Bestimmungsmethode von Einfluß (15, 33, 66, 94, 120, 124, 138, 144). Eher als die ILA dürften die mit Hilfe immunologischer Methoden gemessenen Werte (IRI) dem im Plasma wirklich vorhandenen freien Insulin entsprechen.

Im experimentellen Bereich wurden mit beiden Methoden eine Reihe interessanter Befunde gewonnen. Bei der Messung der Insulinaktivität von jugendlichen Diabetikern und Altersdiabetikern wurden deutliche Unterschiede offenbar. Gegenüber normalen und altersdiabetischen Individuen fand man beim jugendlichen Zuckerkranken eine vergleichsweise geringe Insulinaktivität, während die entsprechenden Werte der Altersdiabetiker gegenüber der Norm erhöht sind (11, 161). Im Plasma solcher Personen, deren diabetische Stoffwechsellage erst im fortgeschrittenen Alter manifest geworden war, sind die mit beiden Methoden bestimmten Werte der Insulinaktivität gegenüber gesunden Vergleichspersonen signifikant erhöht (9, 116). Ganz ähnliche Befunde wurden bei Adipositas und manifester Arteriosklerose erhoben (30, 71, 77, 118). Zur Erklärung des widersprüchlichen Phänomens einer diabetischen Stoffwechsellage trotz erhöhter Serum - Insulin - Werte werden eine verminderte Wirksamkeit des körpereigenen Insulins, ein gesteigerter Insulinbedarf infolge einer relativen Insulinresistenz der Peripherie oder eine vermehrte Aktivität antagonistisch wirkender Substanzen diskutiert. Lediglich der Diabetes des Jugendlichen scheint ein echter Insulinmangel - Diabetes zu sein.

c) Hormonelle- und Enzymdefekte bei Übergewicht,
Arteriosklerose und Diabetes

Die Bedeutung endokriner Faktoren bei der Entwicklung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen ist Bestandteil unseres medizinischen Wissens. Myxödem, Diabetes mellitus und abnehmende Ovarialfunktion bei Frauen nach der Menopause führen vergleichsweise früher und häufiger zur Ausbildung einer Arteriosklerose. Auch Fettleibigkeit ist in hohem Maße endokrinen Fehlregulationen zugeordnet. Von besonderer pathogenetischer Bedeutung scheinen die Hormone zu sein, bei denen im Gegensatz zum Insulin ein lipolytischer Effekt nachgewiesen werden konnte. Was die Wirksamkeit auf die Triglyzerid - Lipasen anbelangt, handelt es sich um Antagonisten des Insulins, des wahrscheinlich einzigen lipogenetisch

wirkenden Hormons (110). Adrenalin und Noradrenalin, Glucagon, TSH, STH, ACTH und verschiedene biogene Amine aktivieren die Triglyzerid - Lipasen der Fettzelle (25, 41, 47, 61, 63, 68, 90, 99, 151). Das führt sowohl zu einer vermehrten Ausschüttung von freien Fettsäuren als auch zu einer Steigerung des Spiegels an freiem Glyzerin (90). BÖHLE und Mitarbeiter (14) wiesen Hyperlipacidämie infolge gesteigerter Triglyzeridlipolyse nach experimenteller Injektion von Noradrenalin und STH nach. Es zeigte sich, daß mit dem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut ein Absinken des Glucoseassimilationskoeffizienten und pathologische Reaktionen der IIA verbunden waren. Ein ganz ähnlicher Effekt wurde nach Fettbelastung beobachtet. Offenbar geht mit einer Steigerung der Fettmobilisation eine Verminderung der Glucoseassimilation einher. RANDLE führt diese gegenläufige Beziehung zwischen freien Fettsäuren und Glucoseassimilation auf eine Hemmung der Insulinwirkung am Muskel in Gegenwart erhöhter Konzentrationen an freien Fettsäuren zurück (119). Möglicherweise spielen dabei auch Enzymhemmungen eine Rolle. Die geschilderten Befunde erklären ein pathologisches Verhalten auf eine dosierte Glucosebelastung im Diabetes - Suchtest überall dort, wo die Spiegel der freien Fettsäuren im Blut erhöht sind. Das ist gehäuft beim Prädiabetiker aber auch beim Fettsüchtigen der Fall (31, 130). Wir müssen aufgrund der Befunde annehmen, daß primäre Fehlfunktionen im Fettstoffwechsel, die das Fettgewebe und die freien Fettsäuren betreffen, sich unmittelbar auf den Kohlenhydratstoffwechsel auswirken und gegebenenfalls die diabetische Stoffwechsellaage induzieren, die ja in der Tat bei zahlreichen endokrinen Erkrankungen mit gesteigerter Lipolyse (Thyreotoxikose, Phäochromozytom, Morbus Cushing, Akromegalie) gehäuft vorkommt (14).

Im Hinblick auf die pathogenetischen Erwägungen über den Komplex Arteriosklerose - Diabetes - Fettleibigkeit werden in den letzten Jahren in zunehmendem Maße Defekte im Wirkungsmechanismus von Enzymen diskutiert. Es zeichnet sich die Möglichkeit ab, daß Fettleibigkeit, Arteriosklerose und Diabetes nur verschiedene Spielarten derselben Grunderkrankung sind, deren wichtigstes

Charakteristikum in qualitativen und quantitativen Mängeln spezifischer Kohlenhydratstoffwechsel - Enzyme zu suchen ist. Anlaß zu dieser Feststellung gaben Untersuchungen der Vitamine, vor allem des B - Komplexes, die in zahlreichen Enzymen als Cofermente fungieren. RINEHART und GREENBERG beschrieben, daß es durch Verabreichung einer Vitamin B 6 - Mangel diät an Affen im Experiment möglich sei, Gefäßveränderungen zu erzeugen, die denen der menschlichen Arteriosklerose außerordentlich ähnlich sind (125). Nach VALTER (150) gelingt es durch Gaben von Vitamin A und E, die Deponierung von Lipiden in den Gefäßwänden zu verlangsamen. Jedoch ist der beobachtete Effekt gering im Vergleich zu den Vitaminen des B - Komplexes. In diesem Zusammenhang mag die Tatsache von Interesse sein, daß in den Gefäßwandzellen von Patienten mit Arteriosklerose oder Diabetes ein verschiedengradiger Mangel von Pyridoxin oder Vitamin B 6 nachgewiesen worden ist (156). In Ergänzung zu den Befunden von VALTER hat BRADY herausgestellt, daß B - Vitamine diabetischen Patienten zu helfen scheinen, und er hat diese Vitamine deshalb "des armen Mannes Insulin" genannt (18). Nach BROWN und Mitarbeitern verursacht ein Mangel der genannten Vitamine Veränderungen in der Permeabilität der Zellmembran (21). Die Kohlenhydratenzyme, deren Co - Enzyme diese Vitamine sind, steuern die Verbindung der Mucopolysaccharide mit Schwefel in der Zellwand, die deren Permeabilität kontrollieren. Die Ansichten über die Bedeutung von Vitamin A widersprechen sich (112, 150). Die durch den Enzymdefekt hervorgerufenen Veränderungen in der strukturellen Natur der Zellwand sind die Ursache für eine Freigabe proteolytischer Enzyme, die die Zusammensetzung der Grundsubstanz durchgreifend stören (21). Die Änderungen in der Zellwandstruktur befähigen das Cholesterol oder die Lipoproteine im Blut, mit den überschüssigen Mucopolysacchariden der pathologisch veränderten Gefäßwand komplex gebunden zu werden (44). Untersuchungen an den Zellwänden von Hefen in einem für ihr Wachstum günstigen Milieu gaben Anlaß zu der Annahme, daß es sich bei den für die Erhaltung der normalen Zellwandstruktur verantwortlichen Enzymen um spezifische Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels handelt (44).

Nach ERLANDER wird der Diabetes mellitus ebenfalls durch Mängel bestimmter Kohlenhydratenzyme verursacht. Die Folge derartiger Enzymmängel besteht vor allem in einer Verzögerung des Umbaus der Glucose zu Zellstrukturen oder Glykogen, wodurch ein erhöhter Glucosespiegel resultiert. Hohe Konzentrationen an "freiem Insulin" bleiben im Blut ständig aufrechterhalten, um die Glucose zu eliminieren. Die Reaktion des Körpers gegen das beständige Vorhandensein hoher Spiegel "freien Insulins" hat die Ausbildung der diabetischen Stoffwechsellage zur Folge, indem sich spezifische Antikörper bilden, die die Insulinwirkung vermindern (149) oder die Bildung einer Insulin - Glutathion - Transhydrogenase (5, 6) gefördert wird, welche die reduktive Spaltung der interchenaren Disulfidbrücken des Insulins katalysiert, worauf die Ketten zu kleineren Bruchstücken hydrolysiert werden (145, 12). Daß die teilweise reduzierte A- oder B - Kette des Insulins eine biologische Aktivität aufweist, ist unwahrscheinlich (117, 27). Die dargelegte Theorie gibt uns auch Antwort auf die Frage, warum in dem einen Fall die Arteriosklerose, im anderen Fall Adipositas und Diabetes als Folge des gleichgearteten Enzymdefekts entstehen. Der Mensch hat zwei Möglichkeiten, die erhöhte Glucose zu eliminieren. Der erhöhte Glucosespiegel wird einmal durch das freie Insulin, das den Glucosetransport in die Zelle fördert, zum anderen - bei Überschreiten der Nierenschwelle - zusätzlich durch renale Ausscheidung gesenkt. Muskularbeit steigert den körperlichen Energiebedarf und verhindert einen überhöhten Glucoseanstieg im Blut, der, wie wir gesehen haben, über die langfristige Erhöhung des Spiegels an freiem Insulin den Mechanismus der Diabetesentstehung in Gang setzt. Deshalb wird sich der Enzymdefekt bei körperlich aktiven Personen häufiger in der Ausbildung einer Arteriosklerose, bei weniger aktiven Personen zusätzlich in der Manifestation eines Diabetes äußern. Männer sind durchschnittlich körperlich aktiver als Frauen. Demnach wäre bei beiden Leiden eine Zuordnung zum Geschlecht zu erwarten, die für die amerikanische Bevölkerung tatsächlich nachgewiesen wurde (17).

III. Eigene Untersuchungen

A Krankengut und wissenschaftliche Methodik

1. Auswahlkriterien und Zusammensetzung des Kollektivs

Zu den Untersuchungen wurden ambulant oder stationär behandelte Patienten der II. Med. Universitäts - Klinik und Poliklinik (Dir.: Prof. Dr. med. P. Schölmerich) herangezogen, bei denen sich ein arterielles Gefäßleiden manifestiert hatte, von dem aufgrund der Eigenarten seiner Lokalisation und des Manifestationsalters klinisch zu begründen war, daß es sich um arteriosklerotische Veränderungen handelte.

In das Krankengut wurden Patienten mit klinisch und elektrokardiographisch gesichertem Myocardinfarkt, einige Fälle mit klinisch und elektrokardiographisch definierter Coronarsklerose sowie Kranke mit peripheren arteriellen Verschlüssen aufgenommen, bei denen die Diagnose in jedem Fall durch eine oszillographische und angiographische Untersuchung gesichert wurde. Die Angiographien wurden im Institut für Medizinische Strahlenkunde der Universität Mainz (Dir.: Prof. Dr. med. L. Diethelm) angefertigt.

Das ausschließlich aus Männern bestehende Krankengut umfaßt 72 Patienten. Bei 35 Patienten wurde die Diagnose eines Myocardinfarkts gesichert, 31 Patienten befanden sich wegen Occlusion peripherer Arterien der unteren Extremität in Behandlung. In 6 Fällen war anamnestisch gehäuftes Auftreten pectanginöser Beschwerden zu erfahren. In diesen Fällen erbrachten das EKG und die allgemein klinische Untersuchung den Verdacht auf das Vorliegen einer Coronarsklerose. Bei 4 Patienten aus der Gruppe der Herzinfarkte fanden sich als Zusatzbefund periphere Gefäßverschlüsse der unteren Extremität. In zwei Fällen war dem peripheren Verschuß ein apoplektischer Insult gefolgt.

2. Sammlung klinischer Daten

Bei allen Patienten, bei denen kein manifester Diabetes bekannt war, wurde die Durchführung des i. v. Tolbutamid- und des i. v. Glucosetoleranztests angestrebt. Der i. v. Tolbutamidtest konnte

in allen Fällen durchgeführt werden. Die synchrone Durchführung des i. v. Glucosetoleranztests wurde in 55 Fällen erreicht. Die Fehlquote entstand vor allem durch die Schwierigkeit, die zum Teil von weither anreisenden Patienten von der Notwendigkeit eines weiteren Tests zu überzeugen. Bei den stationär behandelten Patienten ergaben sich in dieser Hinsicht keine Schwierigkeiten.

Das weitere Programm umfaßte folgende Untersuchungen:

1. Bestimmung der Serumspiegel der
Freien Fettsäuren
Triglyzeride
Gesamtlipide und des
Gesamtcholesterins
2. Serumelektrophorese
3. Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bromthaleintest
4. Messung von Blutdruck und BSG

Es bedarf keiner besonderen Erwähnung, daß das größte Problem darin bestand, die Patienten einer leberbiopsischen Untersuchung zuzuführen. Die 23 gewonnenen Leberpunktate wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Kößling im Pathologischen Institut der Universität Mainz (Dir.: Prof. Dr. H. Bredt) histologisch untersucht. Die klinischen und anamnestischen Daten wurden auf einen Erhebungsbogen übertragen und mit Unterstützung von Herrn Priv. - Doz. Dr. med. H. - J. Lange vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Dir.: Prof. Dr. Dr. S. Koller) statistisch ausgewertet.

3. Klinische Test- und Labormethoden

a) i. v. Glucosetoleranztest

Der Proband soll nach mehrtägiger kohlenhydratreicher Ernährung 12 Stunden nüchtern bleiben. Bei Testbeginn wird durch Blutentnahme aus dem Ohrbläppchen der Nüchternblutzucker bestimmt. Dann erfolgt über eine Zeit von 3 - 5 Minuten die intravenöse Injektion einer

20 % - igen Glucoselösung. Es werden 0,33 g/Kg Körpergewicht verabreicht. 5' nach Beendigung der Injektion ist Kapillarblut zur Bestimmung des Initialwertes des Blutzuckers zu entnehmen, darauf noch sechsmal in Abständen von je 10 Minuten. Die letzte Entnahme erfolgt 65' post inj. Zur Verbesserung der Genauigkeit der Blutzuckerbestimmung werden üblicherweise Doppelwerte entnommen.

Die graphische Auswertung des i. v. Glucosetoleranztests wird nach den Angaben von SCRIBA und SCHWARZ (135) auf semilogarithmischem Papier vorgenommen. In einem Koordinatensystem wird die Abszisse am unteren Rand des Bogens mit Zeitmarken im Abstand von 10 mm versehen, auf der Ordinate findet sich bereits das halblogarithmische Bezugssystem mit den entsprechenden Zahlen. In das entstandene Koordinatensystem trägt man die gemessenen Blutzuckerwerte ein, wobei der Nüchterblutzucker als Ausgangswert 5 mm links vom 5' - Wert auf der Abszisse abgetragen wird. Durch Verbindung der Punkte vom 5' - bis 65' - Wert ergibt sich eine Gerade. Dann halbiert man den nach 5' erreichten maximalen Wert der Glucosekonzentration, sucht diesen auf der Ordinate des Koordinatensystems auf und zieht eine Parallele zur Abszisse. Die Parallele ergibt mit der Geraden einen Schnittpunkt. Durch senkrechte Projektion dieses Schnittpunktes erhält man die Halbwertszeit, das heißt die Zeit, in der die Hälfte der maximalen Glucosekonzentration aus dem Blut eliminiert ist. Der graphisch ermittelte Wert der Halbwertszeit T wird in die Formel

$$k = \frac{\ln 2}{T} = \frac{0,693}{T}$$

eingesetzt. Der Glucoseassimilationskoeffizient k wird üblicherweise mit 100 multipliziert, und man erhält die Glucose - assimilation in % pro Minute zum Zeitpunkt der Halbwertszeit (3). Für die Bewertung von k gilt:

k = 1,4 - 2,0	normale Stoffwechsellage
k >	2,0 erhöhte Glucosetoleranz
k <	1,1 diabetische Stoffwechsellage
k = 1,1 - 1,4	suspekt auf diabetische Stoffwechsellage

b) Der i. v. Tolbutamidtest - Auswertungsverfahren nach
LANGE und KNICK

Der Patient soll drei Tage vor Testbeginn eine kohlenhydratreiche Nahrung erhalten, damit die Inselzellen zu maximaler Insulinsekretion angeregt werden (55, 107, 147). Im Anschluß an eine 8 bis 10 - stündige Nahrungskarenz wird dem Patienten nach Entnahme von Kapillarblut zur Bestimmung des Nüchternblutzuckers eine Dosis von 1g Tolbutamid (Artosin der Fa. Boehringer & Söhne Mannheim) als Natriumsalz in 20 ccm destilliertem Wasser gelöst, langsam intravenös injiziert. Während der Injektion sollen die Patienten bisweilen über einen ziehenden Schmerz entlang der Armvene klagen. Diese Erscheinung wurde von uns nicht beobachtet. Zum Zeitpunkt des maximalen Blutzuckerabfalls - etwa 20 bis 30' nach der Injektion - traten bei einigen Patienten hypoglykämische Symptome (Schwächegefühl, Schweißausbruch) auf, die jedoch in keinem Fall zum vorzeitigen Abbruch des Tests zwangen.

Verschiedene für die Bewertung des i. v. Tolbutamidtests angegebene Verfahren richten sich nach dem Grad des auf die Injektion folgenden Blutzuckerabfalls oder des Wiederanstiegs, wobei die Verlaufskurve in einem linearen Koordinatensystem gezeichnet wird (29, 146, 147).

Bei dem graphischen Auswertungsverfahren nach LANGE und KNICK (87) werden die gemessenen Blutzuckerwerte (Nüchternblutzucker, Blutzucker 20', 30', 40' und 60' post inj.) auf halblogarithmisches Papier mit linearer Zeitachse aufgetragen. Man verbindet den Nüchtern - und 60' - Wert durch eine Gerade und die übrigen Werte untereinander. Dabei entsteht eine Figur, deren äußere Form oft bereits eine Unterscheidung zwischen Stoffwechselgesunden und Diabetikern ermöglicht. Die Kurven Stoffwechselgesunder ergeben große, dreieckige Flächen, während die Kurven von Diabetikern langausgezogenen spindelförmigen Flächen ähneln. Die exakte Bewertung erfolgt durch Ausmessen der Abstände zwischen den senkrecht übereinanderliegenden Kurvenpunkten bei 20', 30', 40' und - graphisch interpoliert - auch bei 10' und 50'.

Liegen die Kurvenpunkte unterhalb der Verbindungslinie von Nüchtern - und 60' - Wert, so erhalten sie ein negatives, liegen sie oberhalb, so erhalten sie ein positives Vorzeichen.

Die Summe der abgemessenen Einzelstrecken ergibt den T_3 - Wert nach dem die Stoffwechsellaage beurteilt wird:

T_3	$>$	- 1,5	diabetische Stoffwechsellaage
T_3	$<$	- 1,8	normale Stoffwechsellaage
T_3	-	1,5 bis - 1,8	suspekt auf diabetische Stoffwechsellaage
T_3	$<$	- 5,0	erhöhte Toleranz

c) Die enzymatische Methode der Blutzuckerbestimmung (62)

Ein Verfahren, das für die Diabetes - Suchtests anwendbar ist, sollte die Bedingungen genügender Spezifität, ausreichender Genauigkeit und möglichst einfacher Handhabung erfüllen. Mit gewissen Einschränkungen trifft das für die enzymatische Glucose-oxydase - Peroxydase - Reaktion zu.

0,1 ml Kapillarblut werden mit 1 ml Uranylacetat enteiweißt und 10 Minuten bei etwa 4000 Umdrehungen/min zentrifugiert. Vom klaren Überstand werden anschließend 0,1 ml abpipettiert, mit 3 ml Glucosereagenz (100 Teile "Puffer - Enzymgemisch" und 1 Teil einer 0,66 % - igen o - Dianisidinhydrochlorid - Lösung) versetzt und bei 20 bis 22 Grad Celsius unter gleichmäßig gehaltener Lichtbestrahlung über einen Zeitraum von 35 Minuten inkubiert. Darauf wird die Reaktion mit 3 ml 25 % - iger Schwefelsäure abgestoppt und die Farbdifferenz zwischen Probe bzw. Glucose - Standardlösung und einem Leerwert, dem anstelle des Überstandes 0,1 ml aqua dest. zugegeben war, mit einem Eppendorf - Photometer bei einer Wellenlänge von 546 m μ gemessen.

Die Werte für den Blutzucker wurden nach der Formel

$$\frac{\text{Extinktion Probe}}{\text{Extinktion Standard}} \cdot 100 = \text{mg\% Glucose}$$

mit Hilfe einer Rechenscheibe ermittelt.

Für die Blutzuckerbestimmungen wurden die fertig zu beziehenden Biochemica - Test - Combinationen (TC - M - II) der Fa. C. F. Boehringer & Soehne Mannheim verwendet.

d) Bestimmung der Fettfraktionen

1. Freie Fettsäuren (nach DUNCOMBE)

Prinzip: Die freien Fettsäuren (FFA) werden als Cu^{++} - Salz mit CHCl_3 extrahiert. In der CHCl_3 - Phase bestimmt man das Cu^{++} als $\text{Diäthylthiocarbamat} - \text{Komplex}$.

Reagentien: 1. CHCl_3

2. Kupferreagenz $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (6,45 %)

3. Triäthanolamin (1-molar)

Die Reagentien werden im Verhältnis 1 : 1 gemischt und mit NaOH auf einen pH - Wert von 7,5 - 7,6 eingestellt.

4. Diäthylthiocarbamat

5. Stearinsäure - Standardlösung in CHCl_3

Methode:

In ein Schliffreagenzglas werden einpipettiert:

10,0 ml CHCl_3

5,0 ml Cu - Reagenz

1,0 ml Plasma

Die Röhrchen werden sorgfältig verschlossen und 20 Minuten in der Turbula geschüttelt. Anschließend wird in Zentrifugengläser umgegossen und 15 Minuten bei 4000 U/min. zentrifugiert. Dann wird mittels einer PVC - Kapillare das überstehende Cu - Reagenz abgesaugt. 3 ml der CHCl_3 - Phase werden in kleine Schliff Röhrchen einpipettiert und mit 0,5 ml der Diäthylthiocarbamatlösung angefärbt.

Der gelb gefärbte Cu - Carbamat - Komplex wird bei 436 m μ gegen einen Reagentienleerwert gemessen, der gemeinsam mit einem Standardwert durch den ganzen Prozeß mitläuft. Die Berechnung erfolgt nach der Formel:

$$\text{Extinktion Probe} \cdot \frac{\text{Molarität Standard}}{\text{Extinktion Standard}} \cdot 10 = \text{mM FFA im Serum}$$

2. Bestimmung der Gesamtlipide (nach BLOOR)

Benötigte Reagentien:

1. 0,1 n Thiosulfat
2. 1,0 n Kaliumdichromat
3. 10 % Kaliumjodidlösung
4. 1 % Stärkelösung
5. Silberchromatlösung (5 g Silbernitrat in 25 ml H₂O mit 5 g Kaliumdichromat auffüllen ad 50 ml, mischen und zentrifugieren. Das Präcipitat zweimal mit aqua dest. waschen und den Rückstand mit konzentrierter Schwefelsäure auf 500 ml auffüllen)
6. Petroläther, Alkohol

Extraktion:

Man gibt 40 ml eines Gemisches von Alkohol : Petroläther = 2 : 1 in einen Kolben, fügt 3 ml Serum hinzu und schüttelt die trüb werdende Lösung auf. Dann bringt man die Lösung in einem heißen Wasserbad kurz zum Sieden, kühlt darauf unter fließendem Wasser ab und fügt 7 ml des Alkohol - Petroläther - Gemisches hinzu. Anschließend wird die Lösung durch ein fettfreies Filter filtriert.

Bestimmung:

Man gibt 10 ml des Filtrats in einen Kolben und verdampft 30 Minuten bei ca. 80 Grad Celsius. Die Reste des Lösungsmittels werden durch den Luftstrom beseitigt. Danach gibt man 5 ml Silberchromat und 3 ml Kaliumdichromat hinzu und schüttelt die Reagentien gut durch. Ein Leerwert mit dem reinen Lösungsmittel wird ebenso behandelt. Anschließend wird gut verschlossen und 60 Minuten bei 90 Grad Celsius erhitzt. Nach dem Erhitzen werden 75 ml aqua dest. zugefügt. Nach Zugabe von 10 ml Kaliumjodid wird der Serumgehalt an Gesamtlipiden mittels 0,1 n Thiosulfatlösung titrimetrisch bestimmt. Die Beendigung der Titration wird durch Farbumschlag von braun zu blau angezeigt.

3. Bestimmung des Gesamtcholesterins (nach LIEBERMANN - BURCHARD, modifiziert nach PEARSON und STERN)

Das Grundprinzip der Cholesterinbestimmung beruht auf einer Farbreaktion der Cholesterinkörper, die mittels Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure in Chloroform gelöst eine Grünfärbung ergeben. Der Cholesteringehalt wird durch photometrischen Vergleich mit einer bekannten Standardlösung berechnet.

Die Reagentien werden nach folgendem Schema pipettiert:

Reagenz	Analyse	Reagentien- Leerwert	Standard
Cholesterin- reagenz	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml
Serum	0,1	-	-
aqua dest.	-	0,1	-
Standard - Lösung	-	-	0,1
10 min. abkühlen lassen, unter Schütteln langsam tropfenweise zugeben:			
konz. Schwefel- säure	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

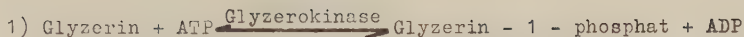
Frühestens nach 15 Minuten wurde im Photometer bei 578 m μ gegen den Reagentienleerwert gemessen. Bei Verwendung von Cholesterin - Standardlösung von 400 mg% berechnet sich der Cholesteringehalt im Serum wie folgt:

$$\text{mg\% Cholesterin} = \frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \cdot 400$$

4. Bestimmung der Triglyzeride (nach EGGSTEIN und KREUTZ)

Grundlage dieses Verfahrens ist die indirekte Bestimmung des Triglyzerid - Glyzerins nach alkalischer Verseifung der Serumfette im enzymatischen Test.

Reaktionen und Hilfsreaktionen der enzymatischen Methode verlaufen wie folgt:



Wir können die Reaktion zusammenfassen:



Die DPNH - Abnahme in Reaktion 3) bietet ein indirektes Maß für das vorhandene Glyzerin. Die Umwandlung von Glyzerin zu alpha - Glyzerophosphat ist mit der Oxydation äquimolarer Mengen verbunden.

Erste Stufe beim enzymatischen Test ist die Hydrolyse der Neutralfette in Triglyzerid - Glyzerin und Fettsäuren. Die im Serum zusätzlich vorhandenen Mengen freien Glyzerins würden beim enzymatischen Test mitbestimmt werden und die Berechnung der Neutralfette verfälschen. Deshalb laufen zwei Ansätze mit: ein durch Alkali hydrolysierter Ansatz zur Bestimmung des Gesamtglyzerins (Glyzerid - Glyzerin + freies Glyzerin) und ein nicht hydrolysierter Ansatz zur Bestimmung des freien Glyzerins. Das aus den Neutralfetten stammende Triglyzerid - Glyzerin ergibt sich demnach aus:

$$\text{Triglyzerid} - \text{Glyzerin} (\text{mM/l}) = \text{Gesamtglyzerin} (\text{mM/l}) - \text{freies Glyzerin} (\text{mM/l})$$

Unter Verwendung eines Umrechnungsfaktors, der sich aus der Annahme eines mittleren Molekulargewichtes für die Serum - Neutralfette von 885 ergibt, berechnet man den Gehalt an Neutralfett wie folgt:

$$\text{Neutralfett} (\text{mg}/100 \text{ ml}) = 88,5 \times \text{Triglyzerid} - \text{Glyzerin} (\text{mM/l})$$

Es werden zwei Ansätze im enzymatischen Test vorbereitet, beide unter Verwendung eines Ausgangsvolumens von 0,2 ml Serum. Der Ansatz für die Bestimmung des Gesamtglyzerins wird durch KOH im Wasserbad von 70 Grad Celsius hydrolysiert und anschließend unter Verwendung von Indikatorpapier mittels Perchlorsäure neutralisiert. Das Hydrolysat dient als Ausgangsmaterial für die

Bestimmung, die dann genauso wie die Bestimmung des freien Glycerins abläuft, wobei allerdings rechnerisch die durch den Hydrolysevorgang unterschiedlichen Volumina berücksichtigt werden müssen.

Im folgenden wird die Glycerinbestimmung am Beispiel des freien Glycerins besprochen:

Der verwendete Testansatz enthält in 0,1 ml Triäthanolaminpuffer (pH = 7,6):

1. 0,4 μ Mol DPNH
2. 5,0 " " $MgCl_2$
3. 2,0 " " ATP
4. 1,0 " " Phosphoenolpyruvat
5. 10,0 μ g Lactatdehydrogenase (3,6 E)
6. 20,0 " " Pyruvatkinase (2,5 E)

Es werden 0,2 ml Serum mit dem beschriebenen Testansatz auf 2 ml Gesamtvolumen aufgefüllt (Volumenkorrektur: Faktor 10) und inkubiert. Bei einer Wellenlänge von 366 m μ und einer Schichtdicke von d = 1 cm beobachtet man im Photometer über eine Zeit von 1 bis 10 Minuten die unspezifische Extinktionsänderung, die graphisch oder rechnerisch eliminiert werden muß. Dann startet man durch Zugabe von 0,005 ml Glycerokinase die eigentliche Reaktion, die nach 5 - 8 Minuten beendet ist.

Die Extinktionsänderung wird im Photometer gemessen.

Bei einer Wellenlänge von 366 m μ berechnet sich das freie Glycerin im Serum als

$$\text{Freies Glycerin in mMol/l} = E \times 1,515$$

oder in mg%:

$$\text{Freies Glycerin in mg\%} = E \times 13,95$$

Zur Volumenkorrektur muß mit dem Faktor 10 multipliziert werden. Aus den Werten für Gesamtglycerin und freies Glycerin wird wie oben beschrieben der Triglyzeridgehalt berechnet.

4. Hepatologische Untersuchungen

Folgende laborchemische Untersuchungen waren obligat:

- a) Bestimmung der alkalischen Phosphatase
- b) Bestimmung der Transaminasen
- c) Bromthaleintest
- d) Anfertigung eines Serumelektrophoresediagramms

In 23 Fällen konnten laparoskopisch oder durch percutane Aspirationsbiopsie Lebergewebepunktate gewonnen werden, deren Verfettungsgrad qualitativ und quantitativ bestimmt wurde.

a) Das Punkt - Treff - Verfahren

Das Verfahren dient zur quantitativen Bestimmung des Gehaltes geformter Strukturen in einem mikroskopischen Präparat. Die Angaben erfolgen in Volum - %.

Mit Hilfe des von der Firma Carl Zeiss entwickelten Integrationsokulars II (es enthält ein Gitterwerk aus senkrechten und queren Linien mit 25 Kreuzpunkten) wurden im Lichtmikroskop bei gewöhnlich 120 - facher Vergrößerung an den Fettschnitten die Zahl der Fettropfen ausgezählt, die mit den Kreuzpunkten des Gitterwerks zusammenfielen. Aus der Anzahl der möglichen Treffer (25 pro Einstellung) und der ausgezählten Treffer wurde (durch einfachen Dreisatz) der Fettgehalt in Volum - % ermittelt. Will man mit der Methode eine ausreichende Genauigkeit der quantitativen Analyse erreichen, so genügt nicht die Auszählung eines oder weniger Gesichtsfelder. Die Genauigkeit der Bestimmung steigt mit der Anzahl der ausgezählten Einstellungen. Bei den auszuwertenden Schnitten wurden gewöhnlich 40 bis 60 verschiedene Gesichtsfelder in überlappende Anordnung pro Präparat ausgezählt. Auf diese Weise wurde die erstrebte Fehlergrenze von 5 Relativ - % bis auf wenige Ausnahmen eingehalten. In einigen Fällen wurde sie geringfügig überschritten; da bei besonders geringer Leberverfettung die angestrebte Fehlergrenze nur bei Auszählung von mehreren hundert Einstellungen erreicht worden wäre, was verständlicherweise wegen der geringen Flächen der vorhandenen Schnitte nicht möglich war. Der zu erwartende relative und absolute Fehler wurde aus einer Tabelle ermittelt.

In einem Fall war das Präparat wegen seiner besonders diffusen und feintropfigen Verfettung zur Bestimmung nach dem Punkt - Treff - Verfahren nicht zu verwenden. Die subjektive Einschätzung des qualitativen Verfettungsgrades konnte jedoch vorgenommen werden.

b) Subjektive Einschätzung des Verfettungsgrades

Die subjektive Bestimmung des qualitativen Leberverfettungsgrades wurde in einer Sitzung durch denselben Untersucher vorgenommen, um individuell bedingte Fehlerquellen weitgehend auszuschalten. Die Präparate wurden entsprechend ihrem Verfettungsgrad in 5 verschiedene Klassen eingestuft:

- 0 = kein Fett
- + = wenig Fett
- ++ = mäßig Fett
- +++ = deutlich Fett
- ++++ = hochgradig Fett

5. Gewichts - Index nach SCHALL (131)

Die Klassifizierung des Krankengutes hinsichtlich Körpergewicht wurde mit Hilfe des Gewichtindex nach Schall vorgenommen. Er ist definiert als der Quotient aus

$$\frac{\text{Istgewicht (Kg)}}{\text{Idealgewicht (Kg)}}$$

Die für die einzelnen Körpermaße gültigen Idealgewichte wurden den Angaben der Metropolitan - Life - Insurance - Company (100) entnommen, wobei bei den Patienten das arithmetische Mittel der Werte für Personen mit mittelschwerem Knochenbau zugrundegelegt wurde.

Der Schall - Gewichts - Index ist ein Zahlenwert, der bei Multiplikation mit 100 den Grad der Verfettung oder Magerkeit unter Bezugnahme auf das Idealgewicht in % angibt. Die Patienten wurden in folgende Gewichtskategorien eingestuft:

Gewichtsklasse	Schall - Index
Untergewicht	< 0,92
Normgewicht	0,92 - 1,10
Übergewicht	> 1,10

6. Statistische Methodik

a) Einfache Korrelationsrechnung (82, 83)

Eines der Ziele der vorliegenden Untersuchungen besteht darin, die gewonnenen Daten zueinander in Beziehung zu setzen, um mögliche Zusammenhänge aufzudecken.

Zu diesem Zweck wurden aus einer weit größeren Zahl klinischer Daten 9 ausgewählte Variable im Deutschen Rechenzentrum Darmstadt auf einer IBM 7090 korrelationsstatistisch ausgewertet. Dabei wurde ein Bibliotheksprogramm der Universität von Los Angeles (Calif., USA) verwendet. Es folgt eine kurze Darstellung der Methodik solcher Rechnungen

Der Korrelationskoeffizient (r) ist ein Maß für die Straffheit einer linearen Beziehung.

Werden zwei Reihen von Meßwerten (Variable) miteinander in Beziehung gesetzt, so können wir zwischen drei verschiedenen Möglichkeiten unterscheiden:

1. Mit dem Anwachsen der einen Größe wächst auch die andere. Es findet sich ein funktionaler Zusammenhang. Wenn bei Zunahme der einen Größe die andere im gleichen Verhältnis wächst, besteht zwischen beiden Variablen eine lineare Beziehung. In diesem Fall wird der Korrelationskoeffizient $r = + 1$.
2. Zwischen zwei Größen besteht keinerlei Beziehung. Es besteht ein sogenannter aleatorischer Zusammenhang. In diesem Fall ist der Korrelationskoeffizient $r = 0$.
3. Zwischen beiden Größen findet sich eine reziproke Beziehung. Auch hier besteht ein funktionaler Zusammenhang, nur wird das Vorzeichen des Korrelationskoeffizienten negativ. Im Falle einer linearen reziproken Beziehung wird der Korrelationskoeffizient $r = - 1$.

Bei den meisten Beziehungen sind sowohl funktionale als auch aleatorische Komponenten vorhanden. Der Korrelationskoeffizient kann jeden Wert zwischen 0 und ± 1 annehmen. Je mehr sein Wert gegen $+1$ oder -1 strebt, desto straffer wird der lineare Zusammenhang zwischen beiden Variablen.

Der Korrelationskoeffizient wird durch folgenden Rechengang ermittelt:

(Die beiden miteinander zu korrelierenden Variablen sind x und y)

$$r_{xy} = \frac{s_{xy}}{\sqrt{s_{xx} \cdot s_{yy}}}$$

$s_{xx/xy/yy}$ wird wie folgt berechnet:

$$s_{xy} = \sum_{i=1}^n x_i y_i - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i \right) \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)}{n}$$

$$s_{xx} = \sum_{i=1}^n x_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n x_i \right)^2}{n}$$

$$s_{yy} = \sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n y_i \right)^2}{n}$$

b) Partielle Korrelationsrechnung (72)

Die statistische Sicherung des Zusammenhanges zwischen zwei Größen mit Hilfe der einfachen Korrelationsrechnung ist nicht der Beweis für das Vorliegen eines biologischen Zusammenhanges. Es ist

möglich, daß beide Größen x und y von einer dritten Größe v abhängig sind. Dadurch könnte der Zusammenhang von y und x vertauscht werden. Zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen zwei Variablen x und y wird deren Beziehung zueinander unter Ausschaltung des Einflusses einer dritten Variablen v untersucht. Die Größe v wird dadurch eliminiert, daß man den Korrelationskoeffizienten ($r_{xy \cdot v}$) berechnet, der sich ergibt, wenn v konstant gehalten wird. Ein solcher "partieller Korrelationskoeffizient" zwischen x und y unter Konstanthaltung von v wird nach der Formel ermittelt:

$$r_{xy \cdot v} = \frac{r_{xy} - r_{xv} \cdot r_{yv}}{\sqrt{(1 - r_{xv}^2) (1 - r_{yv}^2)}}$$

Die Ausschaltung mehrerer Größen wird durch mehrfache Anwendung dieser Formel erreicht.

Die Beurteilung der partiellen Korrelationskoeffizienten auf Signifikanz erfolgt wie die der einfachen Korrelationskoeffizienten. Allerdings muß bei Ausschaltung von einer oder i Variablen die Zahl der Freiheitsgrade um 1 bzw. i vermindert werden. Die partiellen Korrelationskoeffizienten wurden nach den Graphischen Tafeln von KOLLER ermittelt (82).

c) Signifikanz der Korrelationskoeffizienten

Zur Prüfung auf Signifikanz des Korrelationskoeffizienten (r) dient die Null - Hypothese. Man stellt dabei die Wahrscheinlichkeit für die Annahme fest, daß der berechnete Wert des Korrelationskoeffizienten die zufällige Abweichung eines "wahren" Korrelationskoeffizienten mit dem Wert $= 0$ sei.

Ist diese Wahrscheinlichkeit, die sogenannte Irrtumswahrscheinlichkeit (P), kleiner oder gleich 1 % ($P \leq 1 \%$), dann wird die Null - Hypothese verworfen, und das Ergebnis gilt als "statistisch signifikant". Die Irrtumswahrscheinlichkeit $P = 1 \%$ bedeutet, daß in 1 % der Fälle die Null - Hypothese verworfen wird, obwohl sie zutrifft.

Ist der Wert für P größer als 1 % aber kleiner oder gleich 5 % ($1\% < P \leq 5\%$), dann ist das Resultat "statistisch auffällig". Das Ergebnis ist "statistisch nicht gesichert", wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit größer als 5 % ($P > 5\%$) ist.

Die Signifikanzbestimmung wurde nach der Zahl der Freiheitsgrade (Freiheitsgrade = FG sind die Zahl der Wertpaare minus 2) mit Hilfe der Geigy - Tabellen durchgeführt (35).

d) Rangtest nach WILCOXON für unverbundene Stichproben (113)

Der Test dient zur Prüfung der Hypothese, ob zwei voneinander unabhängige Stichproben I und II aus derselben Verteilung stammen.

Methodik:

Die Meßwerte der Stichproben I und II werden durch die Vergabe von Rangnummern ihrem absoluten Zahlenwert entsprechend geordnet. Der niedrigste Meßwert erhält die Rangnummer 1, der nächst - höhere die Rangnummer 2 usw.

Tritt der Fall ein, daß mehrere Meßwerte denselben Zahlenwert annehmen, wird an sie der durchschnittliche Rangwert vergeben.

Zur Methode der Vergabe von Rangnummern ein Beispiel:

I		II	
Meßwert	Rang	Meßwert	Rang
2,3	1	3,1	3
2,5	2	4,8	5
3,6	4	4,9	6
<u>5,4</u>	8	<u>5,4</u>	8
<u>5,4</u>	8	5,9	10

Der Meßwert 5,4 tritt in unserem Beispiel dreimal auf. Der nächstniedrige Meßwert 4,9 wurde mit Rangnummer 6 eingestuft. Die drei identischen Meßwerte werden der Reihe nach weiternummeriert:

$$\begin{array}{rcl} 5,4 & = & 7 \\ 5,4 & = & 8 \\ 5,4 & = & 9 \end{array}$$

und der Mittelwert 8 als Rangnummer eingetragen. Der nächsthöhere Meßwert 5,9 wird mit 10 weiterrangiert, da Rang 9 ja bereits für die Ermittlung des Mittelwertes 8 vergeben wurde. Ist die Rangierung abgeschlossen, wird durch Addition die Summe der Rangnummern in den beiden Meßwertreihen I und II ermittelt. Die Summe der Rangnummern mit der niedrigeren Fallzahl (n_1) ist konventionsgemäß R_1 , die der Rangnummern mit der höheren Fallzahl (n_2) R_2 .

Als Testgröße dient die Summe der Rangzahlen der ersten Stichprobe (R_1). Die Hypothese wird abgelehnt, wenn die Summe zu groß oder zu klein ist.

Für die Rangsumme R_1 wird ein Erwartungswert errechnet:

$$\text{Erwartungswert für } R_1 = \frac{n_1 (n_1 + n_2 + 1)}{2} \quad (1)$$

Die Differenz zwischen R_1 und dem Erwartungswert für R_1 dient als Testgröße c^* : (1)

$$\text{Testgröße } c^* = R_1 - \quad (1) \quad (2)$$

Die Testgröße c^* muß zwischen $\pm c$ liegen. Der Wert für c ist aus der Allgemeinen Methodenlehre der Statistik II, J. PFANZAGL, Walter de Gruyter & Co, Berlin 1966, S. 294 - 95 zu entnehmen (113).

$$\text{Ist } R_1 - \frac{n_1 (n_1 + n_2 + 1)}{2} \geq c \text{ oder } \frac{n_1 (n_1 + n_2 + 1)}{2} \leq -c$$

so ist der Unterschied zwischen beiden Stichproben signifikant.

Falls $n_1 \geq 4$

und $n_1 + n_2 \geq 30$

$n_2 \geq 4$

wird zur Prüfung auf Signifikanz der Wert von u berechnet:

$$\frac{n_1 \cdot n_2 (n_1 + n_2 + 1)}{12} = (1) \cdot \frac{n_2}{6} \quad (3)$$

Der u - Wert berechnet sich als:

$$u = \frac{c}{\sqrt{(3)}}$$

Die Größe u dient zur Prüfung der Frage, ob zwischen beiden Stichproben ein signifikanter Unterschied besteht.

Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde 1 % ($P \leq 1\%$) gewählt. Wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1 und 5 % ($1\% < P \leq 5\%$) lag, wurde ein Resultat als "statistisch auffällig" bezeichnet.

e) Das χ^2 - Verfahren (113)

Das χ^2 - Verfahren dient zur Prüfung von Häufigkeitsunterschieden zwischen verschiedenen Gruppen. Es wird dabei nicht von den Häufigkeiten in Prozent, sondern von den absoluten Zahlenwerten ausgegangen.

Zur Klärung der Frage, ob z. B. ein erhöhter Gesamtlipidspiegel in einer Patientengruppe mit Herzinfarkt wesentlich häufiger vorkommt als in einer Patientengruppe mit peripherem Verschuß, werden die Fallzahlen in eine Vierfeldertafel mit "Diagnosegruppe" (peripherer Verschuß oder Herzinfarkt) als Kopf und dem Merkmal "Gesamtlipidspiegel" (erhöht - normal) als Vorspalte eingetragen.

Aus den Randsummen wird für jedes Tabellenfach ein Erwartungswert berechnet:

$$E_{ij} = \frac{n_{i.} \cdot n_{.j}}{n}$$

Es bedeuten:

n_{ij} = Fallzahl im Feld der i - ten Zeile und der j - ten Spalte

$n_{i.}$ = Zeilensumme der i - ten Zeile

$n_{.j}$ = Spaltensumme der j - ten Spalte

n = Summe aller Fälle der Tabelle

Diese Erwartungswerte entsprechen der Hypothese, daß zwischen dem Merkmal "Diagnosegruppe" und dem Merkmal "erhöhter Gesamtlipidspiegel" kein Zusammenhang besteht. Bei Zutreffen der Null - Hypothese wären die absoluten Werte (n_{ij}) nur zufällige Abweichungen von dem Erwartungswert (E_{ij}). Sind die Abweichungen sehr groß, so muß die Null - Hypothese verworfen werden. Das Ergebnis wird dann nach Berechnung einer Prüfgröße als signifikant bezeichnet. Ein Resultat wird als "statistisch gesichert" oder "signifikant" angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 1 % beträgt.

Zur Prüfung auf Signifikanz wird χ^2 als Prüfgröße berechnet:

$$\chi^2 = \sum_{i,j}^{k,1} \frac{(n_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

k = Zahl der Zeilen

1 = Zahl der Spalten

f) Ermittlung der Standardabweichung (113)

Die Meßwerte einer Meßreihe schwanken innerhalb eines bestimmten Bereiches, sie streuen. Die Standardabweichung (s) ist ein Maß für diese Streuung.

Die folgenden Formeln geben den Weg zur Ermittlung der Standardabweichung des Mittelwertes an:

Als Symbole wurden gewählt: x = Meßwert, n = Zahl der Fälle

Durchschnittswert:
$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n} \quad (1)$$

Summe der Abweichungsquadrate
$$S_{xx} = \sum x^2 - \frac{\sum x^2}{n} \quad (2)$$

Varianz
$$S^2 = \frac{S_{xx}}{n - 1} \quad (3)$$

Standardabweichung
$$S = +\sqrt{S^2} \quad (4)$$

Standardabweichung des Mittelwertes

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} \quad (5)$$

g) Erhebungsbogen

Zum Zwecke der elektronischen Auswertung wurden speziell interessierende klinische und anamnestische Daten ausgewählt und in dem hier wiedergegebenen Erhebungsbogen eingetragen:

Arteriosklerose

	A				3
	Laufende Nummer				5
<u>Gruppenzugehörigkeit</u>					
	Herzinfarkt				6
	per. Verschluss				7
(0 = nein, 1 = ja)					
	Größe				10
	Gewicht				13
	Gewichtsklasse				14
(1 = Unter-, 2 = Norm-, 3 = Übergewicht)					
	Schall - Gewichts - Index				17
	Alter				19
<u>Gesammelte Daten:</u>					
	Leberbiopsie				20
(0 = nein, 1 = ja)					
	Verfettungsgrad (PTV)				24
	" " (subjektiv)				25
(1 = +, 2 = ++, 3 = +++, 4 = ++++)					
	RR				26
(1 = erniedrigt, 2 = normal, 3 = erhöht)					
	RR				32
	Mittlerer RR				35
	BSG				36
(2 = normal, 3 = erhöht)					
	BSG				41
<u>Elektrophorese:</u>					
	Alb:				42
	alpha 1:				43
	alpha 2:				44
	beta :				45
	gamma :				46
(1 = vermindert, 2 = normal, 3 = erhöht)					

Lipidwerte:

Freie Fettsäuren		47					51
Triglyzeride		52					56
Gesamtcholesterin		57					61
Gesamtlipide		62					66

(2 = normal, 3 = erhöht)

Diabetes - Suchtests:

(T ₃) Tolbutamidtest					70
Bewertung					71
(k) i. v. Glucosetoleranz - Test					75
Bewertung					76

(0 = normal, 1 = suspekt, 2 = subklinischer Diabetes)
 3 = manifester Diabetes, 4 = erhöhte Glucosetoleranz,
 Hyperinsulinismus, 9 = nicht durchgeführt)

80

B. Deskription der Ergebnisse

1. Ergebnisse des intravenösen Tolbutamidtests

Bei dem Auswertungsverfahren nach LANGE und KNICK wird der T_3 - Wert als Trennkriterium benutzt. Für das im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersuchte Krankengut veranschaulichen die durchschnittlichen Blutzuckerlaufkurven die unterschiedliche Reaktionsweise auf Verabreichung von Tolbutamid der durch den T_3 - Wert als "pathologisch", "suspekt", "normal" und als Patienten mit "Hyperinsulinismus" eingestuften Fälle.

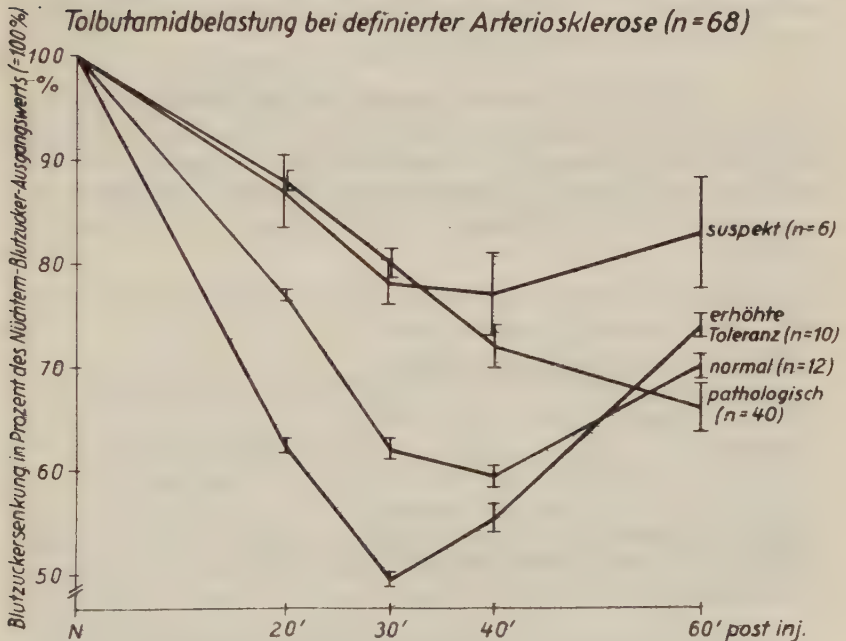


Abb. 1: Reaktionsweise auf Tolbutamid in einem durch den T_3 - Wert differenzierten Arteriosklerosekollektiv (n = 68).⁵ Es wurden die mittleren Blutzuckerlaufkurven in % des Nüchternblutzuckers (= 100 %) berechnet. Die senkrechten Begrenzungslinien bezeichnen die Standardabweichung der Mittelwerte, die sich auf den 20', 30', 40' und 60' - Wert bezieht.

Im absteigenden Teil ihres Verlaufes (bis 30' post inj.) ist die Kurve der diabetessuspekten Fälle der Kurve der pathologischen Fälle sehr ähnlich. Der Blutzucker der als "suspekt" eingestuften Fälle fällt geringfügig rascher ab als der der pathologischen Fälle. Jenseits von 30' trennen sich beide Kurven deutlich voneinander, und die Kurve der suspekten Fälle wird in ihrem aufsteigenden Teil der Kurve der normal reagierenden Fälle ähnlich. Die Normalkurve erreicht ihren Tiefstand 30' post inj., die Kurve der diabetessuspekten Patienten 40' post inj. Die Durchschnittskurve der Patienten mit diabetessuspekter Reaktionsweise fällt während der Meßdauer stetig ab und wird lediglich 40' nach der Injektion in ihrem Verlauf etwas flacher. Die Mittelkurve der Patienten mit "Hyperinsulinismus" fällt am schnellsten ab, erreicht ihr Minimum bei 30' post inj. und zeigt darauf den raschesten Wiederanstieg, wobei sie die Kurven der als "normal" und "pathologisch" eingestuften Fälle überkreuzt.

Der i. v. Tolbutamidtest wurde in 68 Fällen durchgeführt. Bei 4 Patienten erübrigte sich die Anwendung von Diabetes - Suchtests, da bereits ein manifester Diabetes mit seinen Kriterien Glucosurie und Hyperglykämie (mehr als 130 mg% Blutzucker im Kapillarblut des nüchternen Patienten) bekannt war. Als Extremwerte wurden $T = + 3,2$ im pathologischen Bereich und $T = - 9,7$ im Bereich übernormaler Reaktion auf Tolbutamid ("Hyperinsulinismus") ermittelt.

Hinsichtlich der erhobenen Befunde fand sich folgende Verteilung:

Diagnose	Zahl der Fälle
pathologisch	40
suspekt	6
normal	12
Hyperinsulinismus	10
Summe	68

Tabelle 1

Verteilung der Fälle auf die Ergebnisse des i. v. Tolbutamid - Tests.

2. Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztests:

In 55 Fällen konnte neben dem i. v. Tolbutamidtest der i. v. Glucosetoleranztest durchgeführt werden. Als Extremwerte wurden $k = 0,60$ im pathologischen und $k = 3,15$ im Bereich erhöhter Glucosetoleranz ermittelt.

Das untersuchte Kollektiv zeigt hinsichtlich der Diagnosen folgende Verteilung:

Diagnose	Zahl der Fälle
pathologisch	21
suspekt	14
normal	14
erhöhte Glucosetoleranz	6
Summe	55

Tabelle 2

Verteilung der Fälle auf die Ergebnisse des i. v. Glucosetoleranz - Tests.

3. Ergebnisse der Lipidbestimmungen

a) Freie Fettsäuren (FFA) (Normgrenze: $0,48 \text{ mVal/l}$)

Bei 58 Patienten des Arteriosklerosekollektivs wurde der Spiegel der freien Fettsäuren im Serum bestimmt. 30 Patienten hatten erhöhte, 28 Patienten normale Serum - Spiegel. Der niedrigste Wert der FFA wurde mit $0,10 \text{ mVal/l}$ bei einem Patienten mit peripherem Verschuß, der höchste Wert mit 211 mVal/l bei einem Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte gemessen. Der Durchschnittswert des Gesamtkollektivs beträgt $0,55 \text{ mVal/l}$.

b) Triglyzeride

(Normgrenze: 180 mg%)

Die Spiegel der Triglyzeride wurden in 55 Fällen bestimmt. Bei 31 Patienten lagen die Werte im Normbereich, 24 Patienten hatten erhöhte Werte. Der mit 54 mg% niedrigste Serumtriglyzeridspiegel fand sich bei einem Patienten mit peripherem Verschuß, der höchste Wert von 430 mg% bei einem Fall mit abgelaufenem Herzinfarkt. Der für das Gesamtkollektiv ermittelte Durchschnittswert lag mit 187 mg% knapp oberhalb der Norm.

c) Gesamtcholesterin

(Normwerte: bis 250 mg%)

Das Gesamtcholesterin im Serum wurde bei 57 Patienten bestimmt. In 37 Fällen lagen die Werte oberhalb der Normgrenze, 20 Patienten hatten normale Serum - Spiegel. Der Durchschnittswert beträgt 275 mg%. Als Extremwerte wurden 170 mg% und 412 mg% bei Patienten mit gesichertem Herzinfarkt gemessen.

d) Gesamtlipide

(Normbereich bis 800 mg%)

Die Bestimmung der Gesamtlipide wurde bei 55 Patienten vorgenommen. In 22 Fällen fanden sich erhöhte Serumspiegel. Die Extrema lagen bei 120 mg% und 1600 mg%. Der Durchschnittswert des Gesamtkollektivs liegt mit 763 mg% im Normbereich.

4. Bioptisch verifizierter Leberverfettungsgrad

Bei 23 Patienten des Arteriosklerosekollektivs war es möglich, durch Punktion Lebergewebe zur histologischen Untersuchung zu gewinnen. Die Schnitte wurden subjektiv (durch Schätzung) und objektiv (mit Hilfe eines Rasterokulars) auf ihren Fettgehalt untersucht. Zur Ausschaltung möglicher individuell bedingter Fehlerquellen erfolgte die Auswertung jeweils von demselben Untersucher.

Bei allen Patienten des Arteriosklerosekollektivs wurde eine mehr oder minder ausgeprägte Leberverfettung nachgewiesen. Sie schwankt in den Grenzen von 2,2 % bis 72 %. Der durchschnittliche Verfettungsgrad liegt bei 29 %.

5. Gewicht, Alter, Blutdruck:

Das Kollektiv wurde mit Hilfe des Gewichts - Index nach SCHALL in 3 Gewichtsgruppen eingestuft:

Gewichtsklasse	Gewichtsindex	Zahl der Fälle
Untergewicht	0,92	5
Normgewicht	0,92 - 1,10	24
Übergewicht	1,10	43
Summe		72

Tabelle 3

Verteilung der Fälle auf die nach dem SCHALL - Gewichts - Index definierten Gewichts - Klassen.

Auffallend ist der hohe Anteil Übergewichtiger am Gesamtkollektiv (59 %).

Das Durchschnittsalter des Kollektivs liegt bei 58 Jahren. Der älteste Patient ist 80, der jüngste 29 Jahre alt.

Der Blutdruck war bei 42 Patienten normal, bei 30 Patienten deutlich erhöht. Bei Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt wurde häufiger eine arterielle Hypertension beobachtet als bei den Patienten mit peripherem Occlusionsleiden. Bei Aufschlüsselung des Gesamtkollektivs in die Gruppen: "Herzinfarkt", "peripherer Verschluß" und "Coronarsklerose" ergab sich folgende Verteilung:

	RR normal	RR erhöht	Summe
Herzinfarkt	19	16	35
peripherer Verschluß	20	11	31
Coronarsklerose	3	3	6
Summe	42	30	72

Tabelle 4

Verteilung der Fälle auf Lokalisation der arteriosklerotischen Angiopathie und Verhalten des Blutdrucks.

C Statistisch - methodische Auswertung der Befunde:

1. Stoffwechselkriterien bei unterschiedlich lokalisierter Arteriosklerosemanifestation

(Gruppenvergleich: Herzinfarkte - periphere Gefäß - Verschlüsse)

Vorbemerkung: Um auszuschließen, daß durch mögliche Einflüsse von Alter und Gewicht künstlich Gruppenunterschiede vorgetäuscht würden, war es nötig, stärkere Unterschiede hinsichtlich Alter und Gewicht in beiden Gruppen anzuschließen. Zu diesem Zweck wurde der Rangtest nach Wilcoxon für unverbundene Stichproben durchgeführt. Es wurden ermittelt: $u = 0,25$ für das Alter und für den Gewichts - Index nach Schall ebenfalls $u = 25$. Damit findet sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter und Gewicht in beiden Gruppen.

a) Diabetes - Suchtests

Die Gruppe der Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt und die Gruppe der Verschußkranken unterscheiden sich hinsichtlich der Häufigkeit pathologischer, normaler und suspekter Reaktion auf Tolbutamid geringfügig voneinander. Patienten mit Herzinfarkt zeigten in 58 % der Fälle, Patienten mit peripherem Verschuß in 53 % der Fälle einen pathologischen Ausfall des i. v. Tolbutamidtests. Die Diagnose "normale Stoffwechsellage" wurde bei den Patienten mit peripherem Occlusionsleiden in 40 % und bei Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte in 30 % der Fälle gestellt.

Abb. 2 veranschaulicht den Vergleich zwischen beiden Gruppen des Kollektivs.

Zur Klärung der Frage, ob die in der Graphik veranschaulichten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen signifikant sind, wurde der Rangtest nach Wilcoxon durchgeführt. Für die Diagnose "pathologisch veränderte Stoffwechsellage" konnte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P \leq 5\%$ ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen der Gruppe der Herzinfarkte und der der peripheren Verschlüsse gesichert werden.

Geringfügige Unterschiede in der Reaktion auf Tolbutamid zwischen beiden Gruppen werden deutlich, wenn man aus den Einzelwerten errechneten mittleren Verlaufskurven der Blutzuckerwerte (ausgedrückt in % des Nüchternwertes = 100 %) miteinander vergleicht.

Siehe dazu Abb. 3.

i.v. Tolbutamidtest-Resultate bei Herzinfarkt (n=33) und peripherem Gefäßverschuß (n=30)

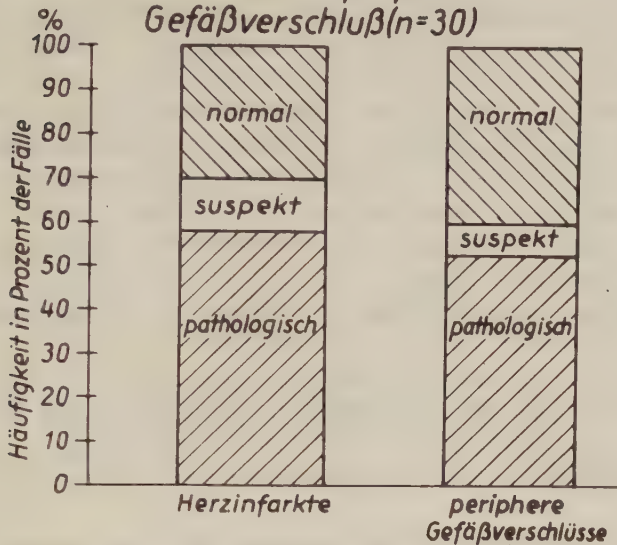


Abb. 2: Ergebnisse des i. v. Tolbutamidtests bei 33 Patienten mit Herzinfarkt und 30 Patienten mit peripherem Gefäßverschuß. Die Breite der Säulen entspricht der Zahl der Fälle. Patienten mit Hyperinsulinismus oder erhöhter Glucosetoleranz wurden der Gruppe "normal" zugeordnet.

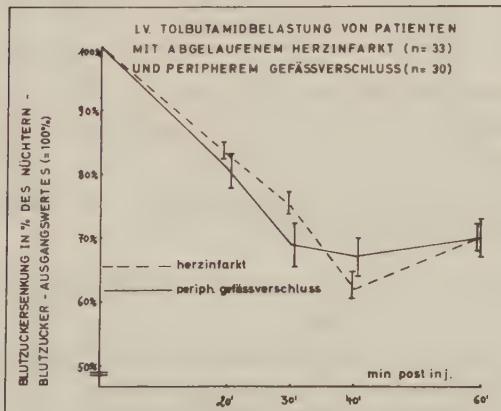


Abb. 3: Mittlere Blutzuckerverlaufskurven von 33 Patienten mit Herzinfarkt und 30 Patienten mit peripherem Gefäßocclusion ausgedrückt in % des Nüchternblutzuckers. Die Standardabweichungen der Mittelwerte sind durch senkrechte Begrenzungslinien markiert.

Nach Injektion von Tolbutamid zeigen die Infarktpatienten einen gegenüber den peripheren Verschlüssen geringfügig verzögerten Blutzuckerabfall und einen zeitlich verspäteten, jedoch rascheren Wiederanstieg der Kurve. Beide Kurven erreichen 40' post inj. das Minimum, das bei der Gruppe der Herzinfarkte bei 62 % und bei der Gruppe der peripheren Verschlüsse bei 67 % des Nüchternwertes (= 100 %) liegt. Als Ursache für das unterschiedliche Verhalten kann eine geringere und zeitlich verzögerte Insulinmobilisation bei der Gruppe der Herzinfarktpatienten auf Tolbutamidgabe angenommen werden.

Der graphisch ermittelte Durchschnittswert der Herzinfarktgruppe nähert sich mit $T_3 = - 1,7$ mehr dem pathologischen Bereich als der T_3 - Wert der Gruppe der Verschlusskranken ($T_3 = - 2,0$). Das spricht ebenfalls für eine geringere Insulinmobilisation bei den Patienten mit Herzinfarkt.

Die Ergebnisse des i. v. Glucosetoleranztests sind ähnlich zu deuten.

Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse des i. v. Glucosetoleranztests bei beiden Gruppen wieder:

Diagnose	pathologisch	suspekt	normal	Summe
peripherer Verschluss	8	7	11	26
Herzinfarkt	12	6	8	26
Summe	20	13	19	52

(Patienten mit "Hyperinsulinismus" oder "erhöhter Glucosetoleranz" wurden in die Gruppe "normal" eingestuft.)

Tabelle 5: Verteilung der Fälle auf Lokalisation des Gefäßverschlusses und Ergebnis des i. v. Glucosetoleranz - Tests.

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen erwiesen sich im WILCOXON - Test jedoch nicht als signifikant.

Der mittlere k - Wert der Gruppe der Herzinfarkte beträgt 1,10 und liegt bereits im pathologischen Bereich, der mittlere k - Wert der Verschlusskranken liegt mit 1,36 an der oberen Grenze des Bereichs "suspekt auf diabetische Stoffwechsellaage". Der Verlauf der mittleren Blutzuckerkurve des Herzinfarktkollektivs ist dementsprechend erheblich flacher als der der Verschlusskranken und damit

Ausdruck der verminderten Glucosetoleranz der Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt. Der Mittelwert des Nüchternblutzuckers liegt bei den Patienten mit Herzinfarkt mit 93,7 mg% über dem der Patienten mit Occlusion peripherer Gefäße (86,7 mg%). Alle diese Befunde weisen darauf hin, daß die Glucosetoleranz von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte stärker eingeschränkt ist als die von Patienten mit peripherem Gefäßverschuß.

b) Lipidwerte:

Hinsichtlich der Lipidfraktionen finden sich ebenfalls Unterschiede zwischen beiden Gruppen wie sie in Abb. 4 zum Ausdruck kommen.

Mittlere Serum - Spiegel der Lipidfraktionen bei Herzinfarkt (n=27 bis 30) und peripherem Gefäßverschuß (n=26 bis 28)

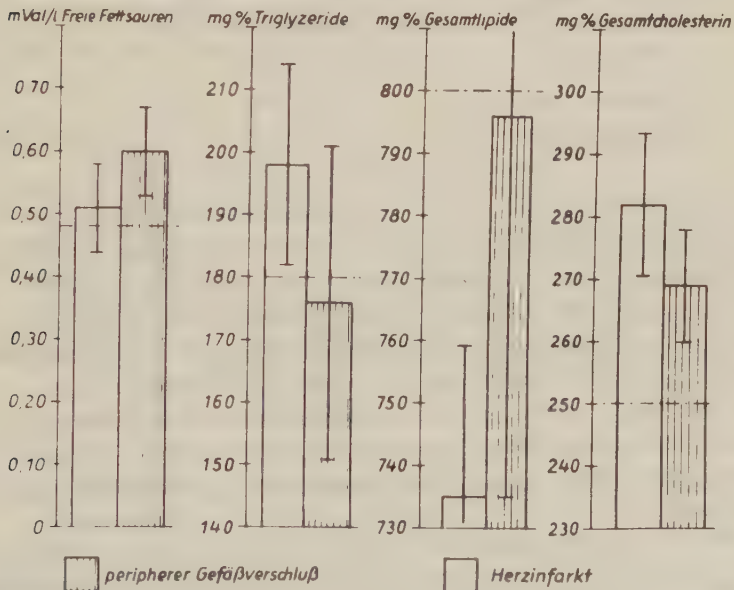


Abb. 4: Mittlere Serum - Spiegel der Lipidfraktionen von Patienten mit Herzinfarkt und Patienten mit peripherem Gefäßverschuß. Die Breite der Säulen entspricht der Zahl der Fälle. Die obere Grenze der Norm ist durch unterbrochen gezeichnete Linien markiert. Die senkrechten Begrenzungslinien bezeichnen die Standardabweichungen der Mittelwerte.

Die mittleren Serum - Spiegel der Triglyzeride und des Gesamtcholesterins bei Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt lagen oberhalb der mittleren Serumspiegel von Patienten mit Verschuß peripherer Gefäße. Die Mittelwerte der freien Fettsäuren und Gesamtlipide des Herzinfarktkollektivs waren im Gegensatz dazu niedriger als die der Gruppe der Verschußkranken.

Mit dem Rangtest nach WILCOXON für unverbundene Stichproben sowie der χ^2 - Methode wurde untersucht, ob hinsichtlich der Serum - Lipidwerte zwischen beiden Kollektiven signifikante Unterschiede nachzuweisen wären.

Im Rangtest nach WILCOXON wurden die absolut gemessenen Lipidwerte beider Gruppen verglichen und folgende u - Werte ermittelt:

FFA	u = - 1,26
Triglyzeride	u = 1,964
Gesamtcholesterin	u = 1,214
Gesamtlipide	u = 1,09

Da u für die Triglyzeride $> 1,96$, kann angenommen werden, daß die Serum - Triglyzeride von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte "statistisch auffällig" über denen von Patienten mit peripherem Occlusionsleiden liegen. Die Rangtests für die übrigen Lipidfraktionen ergaben keine statistisch gesicherten oder auffälligen Unterschiede zwischen beiden Kollektiven.

Mit dem χ^2 - Test wurde ein Vergleich beider Kollektive hinsichtlich der Häufigkeit pathologisch erhöhter Serum - Lipid - Spiegel vorgenommen. Die Anzahl der Fälle wurden in Vierfeldertafeln eingetragen:

		Herzinfarkt	peripherer Verschuß	Summe
Freie	über der Norm	12 (15,517)	18 (14,482)	30
	innerhalb der Norm	18 (14,482)	10 (13,517)	28
Fettsäuren	Summe	30 (29,999)	28 (27,999)	58
$\chi^2 = 2,517$ <u>nicht signifikant</u>				

Tabelle 6: Verteilung der Fälle auf Lokalisation des Gefäßverschlusses und Verhalten der freien Fettsäuren

In den Tabellen 6 bis 9 wurden die errechneten Erwartungswerte in Klammern eingetragen.

		Herzinfarkt	peripherer Verschuß	Summe
Tri -	über der Norm	16 (12,272)	9 (12,727)	25
	innerhalb der Norm	11 (14,727)	19 (15,272)	30
glyzeride	Summe	27 (26,999)	28 (27,999)	55
$\chi^2 = 3,056$ <u>statistisch auffällig</u>				

Tabelle 7: Verteilung der Fälle auf Lokalisation des Gefäßverschlusses und Verhalten der Triglyzeride

		Herzinfarkt	peripherer Verschuß	Summe
Gesamt	über der Norm	21 (18,315)	15 (17,684)	36
	innerhalb der Norm	8 (10,684)	13 (10,315)	21
cholesterin	Summe	29 (28,999)	28 (27,999)	57
$\chi^2 = 1,439$ <u>nicht signifikant</u>				

Tabelle 8: Verteilung der Fälle auf Lokalisation des Gefäßverschlusses und Verhalten des Gesamtcholesterins

		Herzinfarkt	peripherer Verschuß	Summe
Gesamt -	über der Norm	10 (11,407)	12 (10,592)	22
	innerhalb der Norm	18 (16,592)	14 (15,407)	32
lipide	Summe	28 (27,999)	26 (25,999)	54
$\chi^2 = 0,253$ <u>nicht signifikant</u>				

Tabelle 9: Verteilung der Fälle auf Lokalisation des Gefäßverschlusses und Verhalten der Gesamtlipide

Das Ergebnis eines χ^2 - Tests ist bei Anwendung einer Vierfeldertafel wie im vorliegenden Fall "statistisch gesichert", wenn χ^2 den Wert 6,635 überschreitet. Diese Bedingung ist für die Serumlipidfraktionen von Patienten mit Herzinfarkt und peripherem Verschuß in keinem Fall erfüllt worden.

Aus den am vorliegenden Kollektiv erhobenen Befunden kann jedoch

mit Vorsicht gefolgert werden, daß die Höhe der Serumtriglyzeride in einem gewissen Zusammenhang mit der lokalisatorischen Eigenart der Arteriosklerosemanifestation steht. Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt haben "statistisch auffällig" höhere Triglyzeridspiegel als Patienten mit peripherer Gefäßocclusion.

2. Leberbiopsische Untersuchungen

- I. Gruppenvergleich zwischen einem Kollektiv mit gesicherter Arteriosklerose und einem Kollektiv von Cholelithiasispatienten bei weitgehend ausgeschlossener Arteriosklerose

Vorbemerkung:

Um zu verhindern, daß durch mögliche Einflüsse von Alter und Gewicht künstlich Gruppenunterschiede vorgetäuscht werden, war es nötig, stärkere Unterschiede hinsichtlich Alter und Gewicht in beiden Gruppen auszuschließen. Mit Hilfe des Rangtests nach WILCOXON für unverbundene Stichproben wurde gesichert, daß zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Alter und Gewicht besteht.

Bei 23 Patienten des Arteriosklerosekollektivs wurde durch percutane Aspirationsbiopsie Lebergewebe zur histologischen Untersuchung gewonnen.

Zum Vergleich wurde der Gruppe der 23 Leberbiopsisch untersuchten Patienten mit Arteriosklerose ein Kollektiv von 23 männlichen Patienten mit Cholelithiasis (röntgenologisch bzw. durch Operation nachgewiesen) gegenübergestellt, bei denen sich keine Anzeichen für das Vorhandensein einer definierten Arteriosklerose (Hinweise auf abgelaufenen Herzinfarkt, apoplektischen Insult oder Beeinträchtigung der peripheren Durchblutung) fanden.

Im Bezug auf das Ausmaß der Leberverfettung ist das Cholelithiasiskollektiv nicht als Normalgruppe zu betrachten, denn die mit dem Gallensteinleiden einhergehenden metabolischen Veränderungen bedingen auch hier eine quantitativ vermehrte Leberverfettung, die deutlich über dem physiologischen Verfettungsgrad liegt (81 a).

Da es jedoch unmöglich war, eine hinreichende Zahl stoffwechselgesunder Vergleichspersonen ohne Arteriosklerose der Leberbiopsie zuzuführen, wurde ein Vergleich zwischen den Gruppen der Arteriosklerose - und Cholelithiasispatienten vorgenommen, zumal sich deutliche graduelle Unterschiede der Leberverfettung zeigten und bei den zum Vergleich herangezogenen Gallensteinkranken eine an den Kriterien eines Gefäßverschlusses klinisch definierte Arteriosklerose mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen war.

Die subjektive Einschätzung des Leberverfettungsgrades ergab bei Patienten mit gesicherter Arteriosklerose eine gegenüber dem Vergleichskollektiv vermehrte Häufigkeit höherer Verfettungsgrade:

Leberverfettung (subjektiv)	Arteriosklerose (Zahl der Fälle)	Cholelithiasis (Zahl der Fälle)	Summe
0	-	2	2
+	7	12	19
++	8	5	13
+++	6	3	9
++++	2	1	3
Summe	23	23	46

Tabelle 10: Verteilung der Fälle auf Arteriosklerose - und Cholelithiasiskollektiv unter Berücksichtigung des subjektiv eingeschätzten Leberverfettungsgrades.

Abb. 5 stellt den Vergleich zwischen beiden Kollektiven dar.

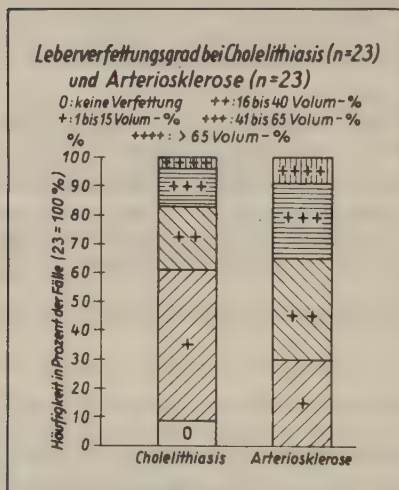


Abb. 5: Subjektiv eingeschätzte Leberverfettung bei einem Arteriosklerosekollektiv und einem Cholelithiasiskollektiv
Abszisse: subjektiv eingeschätzter Leberverfettungsgrad
Ordinate: Häufigkeit in % (23 Fälle = 100 %)
Die Breite der Säulen entspricht der Zahl der Fälle

Die Graphik verdeutlicht das gehäufte Auftreten höherer Leberverfettungsgrade bei Patienten mit Arteriosklerose. Die Ergebnisse des synchron durchgeführten Punkt - Treff - Verfahrens (objektive Methode) weisen ebenfalls auf eine vergleichsweise vermehrte Leberverfettung bei Patienten mit gesicherter Arteriosklerose hin. Die Leberverfettung der Patienten mit Arteriosklerose bewegt sich in den Grenzen von 2,2 bis 72 Volum - %, im Vergleichskollektiv von 0 bis 76 Volum - %. Der mittlere Verfettungsgrad der Arteriosklerosepatienten beträgt 29 Volum - %, der der Patienten aus dem Vergleichskollektiv 19 Volum - %.

Mit dem Rangtest nach WILCOXON konnte jedoch nicht statistisch gesichert werden, daß Patienten mit Arteriosklerose eine signifikant höhere Leberverfettung (in Volum - %) aufweisen als Patienten mit Cholelithiasis bei ausgeschlossener Arteriosklerose.

Nach dem Punkt - Treff - Verfahren wurden folgende Werte ermittelt:

Arteriosklerosekollektiv			Cholelithiasiskollektiv		
Fall	Verfettung (Volum - %) subjektive Schätzung		Fall	Verfettung (Volum - %) subjektive Schätzung	
1. H. D.	72,0 %	++++	1. M. H.	76,0 %	++++
2. H. A.	64,8 %	++++	2. L. N.	69,0 %	+++
3. H. O.	55,0 %	+++	3. J. O.	63,0 %	+++
4. B. R.	48,6 %	+++	4. S. E.	44,0 %	+++
5. H. L.	48,4 %	+++	5. B. E.	34,2 %	++
6. W. E.	47,0 %	+++	6. S. W.	23,8 %	++
7. H. H.	39,2 %	+++	7. Z. G.	18,6 %	++
8. W. F.	39,2 %	++	8. S. O.	16,0 %	+
9. H. B.	35,8 %	++	9. S. H.	11,4 %	++
10. V. H.	35,0 %	+++	10. V. W.	11,0 %	++
11. R. J.	31,6 %	++	11. R. L.	10,9 %	+
12. G. H.	23,2 %	++	12. K. H.	10,2 %	+
13. W. W.	20,0 %	++	13. P. L.	10,1 %	+
14. M. M.	18,6 %	++	14. J. L.	8,8 %	+
15. K. G.	17,9 %	++	15. R. N.	8,0 %	+
16. J. L.	13,2 %	+	16. S. E.	7,9 %	+
17. R. J.	9,6 %	+	17. H. R.	6,1 %	+
18. S. H.	7,0 %	+	18. P. R.	5,8 %	+
19. M. K.	5,1 %	+	19. H. E.	5,0 %	+
20. B. W.	4,1 %	+	20. C. C.	3,9 %	+
21. G. G.	3,7 %	+	21. H. A.	1,3 %	+
22. S. G.	2,2 %	+	22. V. M.	0 %	0
23. H. H.	nicht zählbar	++	23. M. H.	0 %	0

Tabelle 11: Vergleich des Leberverfettungsgrades bei Bestimmung mittels Punkt - Treff - Verfahren und bei subjektiver Schätzung zwischen einem Arteriosklerosekollektiv (n = 23) und einem Cholelithiasiskollektiv (n = 23).

Die synchrone Anwendung einer objektiven und einer subjektiven Methode zur Bestimmung des Verfettungsgrades von Leberschnitten ermöglicht, den bei der subjektiven Einschätzung verwendeten Verfettungskategorien (0 bis +++) objektive Wertbereiche zuzuordnen. Die Zahlenangaben wurden aus dem vorliegenden Material von 23 Patienten ermittelt:

Verfettungsklasse (subjektiv)	Bereich in Volum - %
0 = kein Fett	0 %
+ = wenig Fett	1 % - 13,2 %
++ = mäßig Fett	17,9 % - 39,2 %
+++ = deutlich Fett	35,0 % - 55,0 %
++++ = hochgradig Fett	64,8 % - 72,0 %

In den Grenzbereichen (Übergang zur nächst höheren bzw. niedrigeren Verfettungsklasse) sind Irrtümer möglich. Dementsprechend überschneiden sich die den einzelnen Verfettungsklassen zugeordneten Prozentangaben.

Für die praktische Anwendung wird vorgeschlagen, den subjektiven Verfettungskategorien folgende Bereiche des Fettgehaltes in Volum - % zuzuordnen:

Verfettungsklasse (subjektiv)	Bereich in Volum - %
0 = kein Fett	0 %
+ = wenig Fett	1 % - 15 %
++ = mäßig Fett	16 % - 40 %
+++ = deutlich Fett	41 % - 65 %
++++ = hochgradig Fett	66 % - 100 %

An einem anderen Kollektiv kam GRAMS zu übereinstimmenden Ergebnissen (43 a).

II. Leberverfettung und Stoffwechselgrößen

a) Leberverfettung und Diabetes - Suchtests

Verfettungs- klasse	Diagnose des i. v. Tolbutamidtests				Summe
	normal	pathologisch	suspekt	manifeste Diab.	
+	3	3	-	1	7
++	1	5	1	1	8
+++	-	6	-	-	6
++++	2	-	-	-	2
Summe	6	14	1	2	23

Tabelle 12: i. v. Tolbutamidtest und subjektiv eingeschätzte Leberverfettung (Patienten mit "Hyperinsulinismus" wurden als "normal" eingeschätzt)

Verfettungs- klasse	Diagnose des i.v.Glucosetoleranztests			manifeste	Summe
	normal	pathologisch	suspekt	Diabetes	
+	4	-	2	1	7
++	1	3	1	1	6
+++	2	1	1	-	4
++++	2	-	-	-	2
Summe	9	4	4	2	19

Tabelle 13: i. v. Glucosetoleranztest und subjektiv eingeschätzte Leberverfettung bei 19 Patienten mit definierter Arteriosklerose (Patienten mit erhöhter Glucosetoleranz wurden in die Kategorie "normal" eingestuft).

Tabelle 12 zeigt die Tendenz einer Zunahme der Häufigkeit pathologischer Reaktionsweise im i. v. Tolbutamidtest bei steigenden Verfettungsgraden, während die Häufigkeit einer der Norm entsprechenden Reaktion auf Tolbutamid abnimmt. Für Verfettungsgrad ++++ ist diese Tendenz nicht nachzuweisen. In beiden vorhandenen Fällen mit Verfettungsgrad ++++ wurde im i. v. Tolbutamidtest die Diagnose "Hyperinsulinismus" und im i. v. Glucosetoleranztest die Diagnose "erhöhte Glucosetoleranz" gestellt. Möglicherweise kommt es im vordiabetischen Stadium mit abnorm erhöhter Glucosetoleranz durch die gesteigerte Aktivität des lipogenese-wirksamen Insulins zu einem besonders verstärkten Einbau von Fett in das Lebergewebe.

Eine Übereinstimmung zwischen steigendem Leberverfettungsgrad und zunehmender Häufigkeit eines pathologischen Befundes kann dagegen für den i. v. Glucosetoleranztest nicht nachgewiesen werden. Jedoch zeigt die Tabelle 12, daß erst bei zunehmenden Verfettungsgraden (++ und +++) Fälle mit pathologisch verminderter Glucosetoleranz beobachtet werden. Bei Verfettungsgrad + fand sich kein Fall mit pathologischer Reaktion im Glucosetoleranztest. (Bei Patienten mit manifestem Diabetes wurde aus den weiter oben dargelegten Gründen der i. v. Glucosetoleranztest nicht angewendet.)

Die Berechnung der für die einzelnen Verfettungsklassen gültigen Mittelwerte von k bzw. T_3 läßt ebenso wie die zahlenmäßige Aufschlüsselung des Materials Beziehungen zwischen dem subjektiv eingeschätzten Leberverfettungsgrad und dem Ergebnis der Diabetes - Suchtests vermuten.

**i. v. Tolbutamidtest-Resultat (mittlerer T_3 -Wert) und
Leberverfettungsgrad Arteriosklerosekollektiv (n=21)**

+ : 1 bis 15 Volum-%

+++ : 41 bis 65 Volum-%

++ : 16 bis 40 Volum-%

++++ : > 65 Volum-%

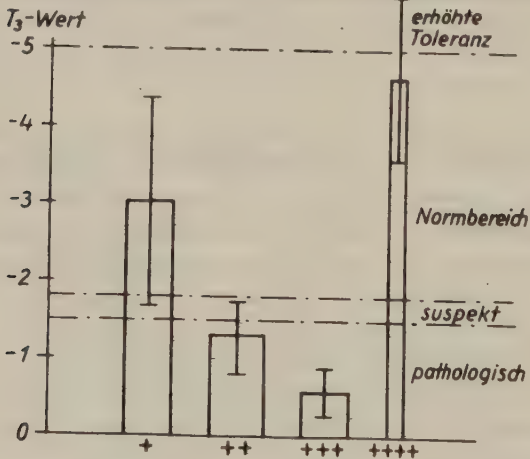


Abb. 6: Subjektiv eingeschätzter Leberverfettungsgrad und i. v. Tolbutamidtest. Die Breite der Säulen auf der Ordinate entspricht der Zahl der Fälle, die Höhe der Säulen entspricht dem Zahlenwert von T_3 . Die Standardabweichungen des Mittelwertes sind eingetragen.

**i.v. Glukosetoleranztest-Resultat (mittlerer k-Wert)
und Leberverfettungsgrad Arteriosklerosekollekt.(n=17)**

+ : 1 bis 15 Volum-% +++: 41 bis 65 Volum-%
++ : 16 bis 40 Volum-% ++++: > 65 Volum-%

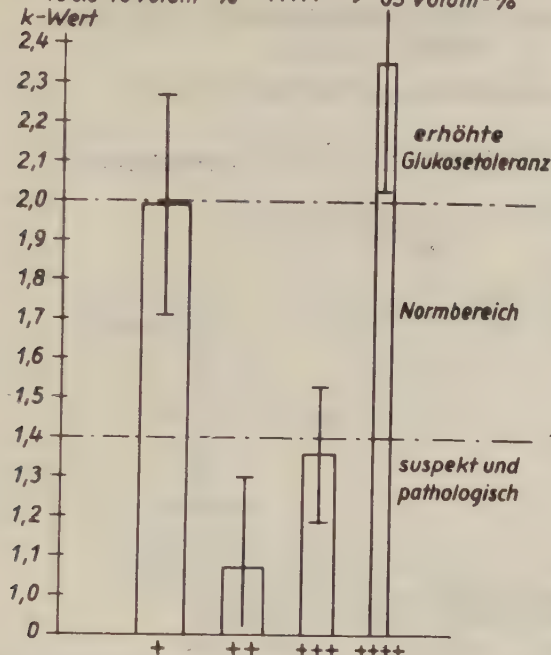


Abb. 7: Subjektiv eingeschätzter Leberverfettungsgrad und i. v. Glucosetoleranztest. Die Breite der Säulen entspricht der Zahl der Fälle, die Höhe der Säulen dem Zahlenwert von k. Die Standardabweichungen der Mittelwerte sind eingetragen.

Die Mittelwerte von k und T₃ liegen für die Verfettungsklasse + beide im Bereich der Norm. Weiter oben war bereits gezeigt worden, daß in dieser Verfettungsklasse seltener eine pathologische Reaktion auf eine i. v. Glucosebelastung oder auf Tolbutamidverabreichung zu erwarten sei. Das wird durch den im Normbereich liegenden Mittelwert ausgedrückt. In den Verfettungsstufen ++ und +++ sind sowohl T₃ als auch k pathologisch. Im Vergleich zur Verfettungsklasse + nimmt hier die Häufigkeit pathologischer Reaktionsweise zu. Für die Verfettungsstufe +++ liegen die Mittelwerte im Bereich abnorm erhöhter Glucosetoleranz, was bei der geringen Fallzahl ein Zufallsbefund sein kann oder aber eine Folge des "pathologischen Hyperinsulinismus" im vordiabetischen Stadium erhöhter Glucosetoleranz.

Die quantitative Bestimmung des Leberverfettungsgrades in Volum - % bot die Möglichkeit, Beziehungen zu anderen Stoffwechselgrößen mit Hilfe der Korrelationsrechnung zu überprüfen.

KORRELATION: LEBERVERFETTUNGSGRAD UND T_3 - WERT

arteriosklerosekollektiv (n = 21)

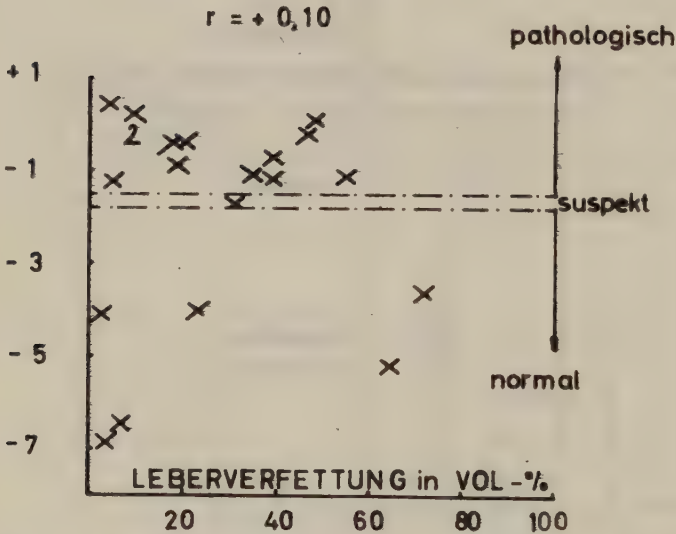


Abb. 8: Streuungsdiagramm der Korrelation T_3 - Wert/ Fettgehalt der Leber in Volum - % (n = 21). Die Rechnung ergab den Korrelationskoeffizienten $r = 0,10$.

Mit Hilfe der Korrelationsrechnung konnte keine Beziehung zwischen objektivem Leberverfettungsgrad und den die Ergebnisse der Diabetes - Suchtests repräsentierenden k - bzw. T_3 - Werten gesichert werden. Das Streuungsdiagramm für die Beziehung zwischen T_3 und Fettgehalt der Leber in Volum - % zeigt eine völlig regellose Verteilung der Punkte. Im Gegensatz dazu läßt das Streuungsdiagramm für die Korrelation zwischen k - Wert und Leberverfettungsgrad in Volum - % eine gewisse Ordnung erkennen

KORRELATION: LEBERVERFETTUNGSGRAD UND k-WERT

arteriosklerosekollektiv (n= 16)

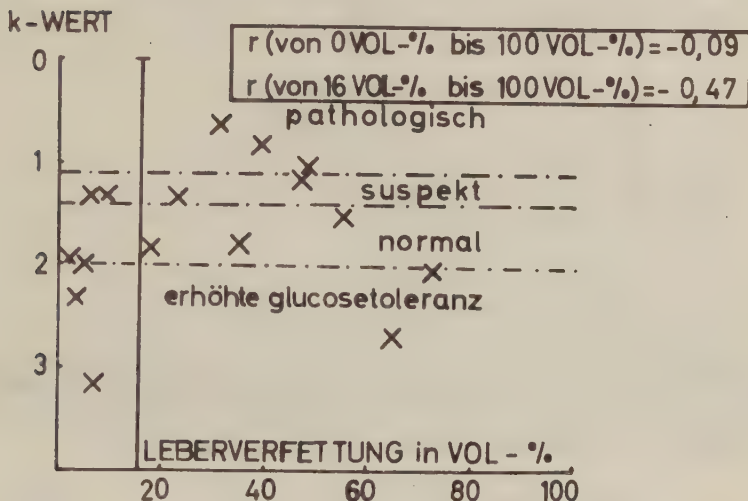


Abb. 9: Streuungsdiagramm der Korrelation k - Wert/ Fettgehalt der Leber in Volum - % (n = 16). Die Rechnung ergab den Korrelationskoeffizienten $r = - 0,09$. Nach Ausschaltung der Fälle mit Leberverfettungsgrad + (1 - 16 Volum - %) wurde der Korrelationskoeffizient $r = - 0,47$ ermittelt.

Für die Beziehung zwischen k - Wert und Verfettungsgrad in Volum - % wurde der Korrelationskoeffizient $r = - 0,09$ errechnet. Schaltet man bei der Rechnung die Fälle mit Verfettungsgrad + (1 - 16 Volum - %) aus, so wächst r auf - 0,47 an. Dieser Wert ist noch nicht statistisch gesichert oder auffällig, spricht aber für die jenseits von 16 Volum - % Fettgehalt im Streuungsdiagramm zum Ausdruck kommende Tendenz einer höheren Leberverfettung mit wachsenden k - Werten. Diese Tendenz kann bei dem zahlenmäßig geringen Material ein Zufallsbefund sein. Es bedürfte Untersuchungen an größeren Kollektiven zur Klärung der Frage, ob zwischen Leberverfettungsgrad in Volum - % und k - Wert quantitative Beziehungen bestehen.

b) Leberverfettung und Lipidwerte:

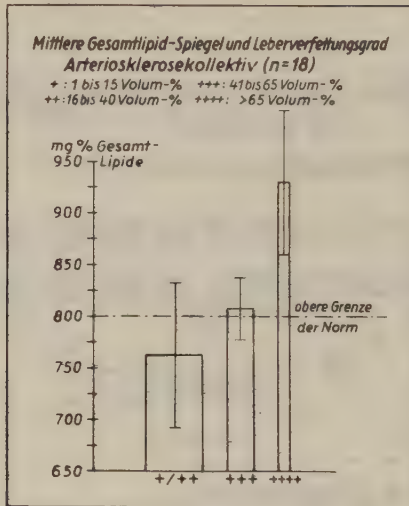


Abb. 10: Subjektiv eingeschätzter Leberverfettungsgrad und Gesamtlipide. Die Höhe der Säulen entspricht den für die jeweilige Verfettungskategorie errechneten Mittelwerten der Gesamtlipide, die Breite der Säulen entspricht der Zahl der Fälle. Die senkrechten Begrenzungslinien markieren die Standardabweichungen der Mittelwerte.

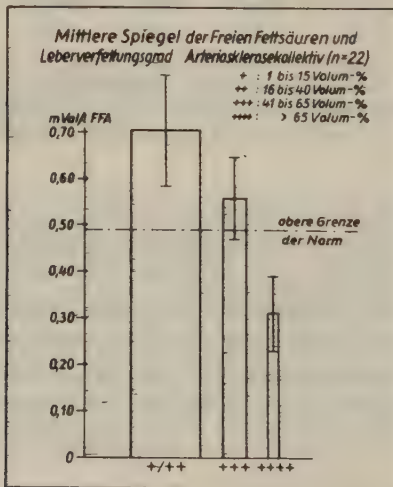


Abb. 11: Subjektiv eingeschätzter Leberverfettungsgrad und freie Fettsäuren. Höhe der Säulen: Mittelwerte der freien Fettsäuren in der entsprechenden Verfettungskategorie, Breite der Säulen: Zahl der Fälle. Senkrechte Begrenzungslinien in den Säulen: Standardabweichungen der Mittelwerte.

Die Abbildungen 10 und 11 stellen die Beziehungen zwischen subjektiv eingeschätztem Leberverfettungsgrad und den für die einzelnen Verfettungsklassen errechneten Mittelwerten der Gesamtlipide und der freien Fettsäuren dar. Mit zunehmendem Leberverfettungsgrad nehmen die mittleren Spiegel der Gesamtlipide zu, die der freien Fettsäuren dagegen ab. Mittels des Rangtests nach WILCOXON wurde versucht, die Unterschiede der Lipidwerte zwischen den einzelnen Verfettungsklassen statistisch zu sichern.

In keinem Fall waren die Unterschiede signifikant.

Da bei der quantitativen Bestimmung des Leberverfettungsgrades mit Hilfe des Punkt - Treff - Verfahrens der Verfettungsgrad jeweils durch einen Zahlenwert repräsentiert wird, bietet sich im Gegensatz zur subjektiven Schätzung die Möglichkeit einer korrelationsstatistischen Auswertung. Auf einer IBM 7090 wurden im Deutschen Rechenzentrum Darmstadt Korrelationskoeffizienten zwischen Fettgehalt in der Leber und folgenden 9 Variablen berechnet: Gewichts - Index nach SCHALL, Alter, systolischer Blutdruck, Spiegel der freien Fettsäuren, der Triglyzeride, des Gesamtcholesterins und der Gesamtlipide, T_3 - und k - Wert. Die Beziehungen konnten in keinem Fall statistisch gesichert werden.

KORRELATION: GESAMTLIPIDE UND LEBER- VERFETTUNGSGRAD (in VOL-%)

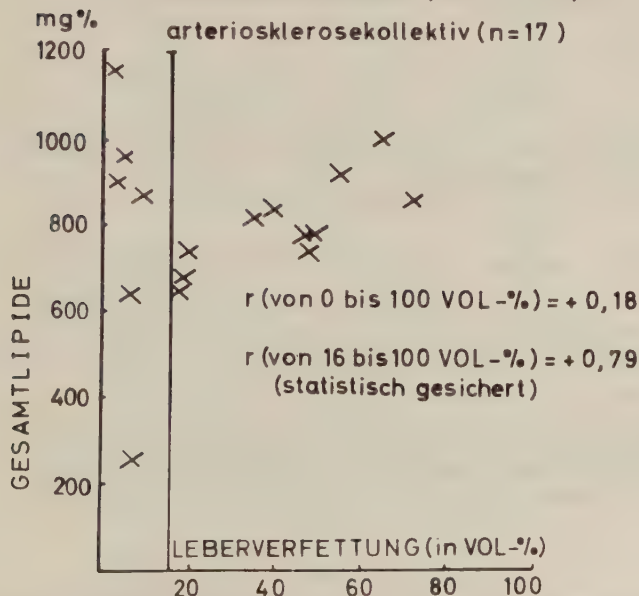


Abb. 12: Streuungsdiagramm der Korrelation Gesamtlipide/Fettgehalt der Leber in Volum - %. Die senkrechte Linie bei 16 Volum - % markiert die Grenze zwischen Verfettungskategorie + und ++.

Das Streudiagramm für die Beziehung zwischen Leberverfettung in Volum - % und Spiegel der Gesamtlipide im Serum gab jedoch Anlaß zu der Annahme, daß für Fälle mit einem Fettgehalt von mehr als 16 Volum - % in der Leber (Verfettungsklassen ++, +++ und ++++) eine Beziehung zwischen diesen beiden Variablen besteht. Es wurde für diese Fälle der statistisch gesicherte Korrelationskoeffizient

$$r = + 0,79$$

berechnet.

3. Vergleich zwischen i. v. Tolbutamidtest und i. v. Glucose - toleranztest

Die synchrone Anwendung beider Diabetes - Suchtests war in 55 Fällen möglich. In 13 Fällen konnte lediglich der i. v. Tolbutamidtest durchgeführt werden, da die Patienten eine erneute ambulante Einbestellung nicht befolgten.

		i. v. Tolbutamidtest			
		pathologisch	suspekt	normal	Summe
i. v. Glucose- toleranztest	pathologisch	16	4	1	21
	suspekt	11	1	2	14
	normal	5	-	15	20
	Summe	32	5	18	55

Tabelle 14: Vergleich des i. v. Tolbutamidtests mit dem i. v. Glucosetoleranztest. In die Kategorie "normal" sind Fälle mit "Hyperinsulinismus" bzw. "erhöhter Glucosetoleranz" mit einbezogen.

Der Vergleich zwischen beiden Diabetes - Suchtests zeigt, daß der i. v. Tolbutamidtest beim vorliegenden Kollektiv mit 58 % häufiger pathologische Resultate erbrachte als der i. v. Glucosetoleranztest (38 %). Die Quote als "suspekt auf diabetische Stoffwechsellaage" eingestuft Patienten liegt dafür beim i. v. Glucosetoleranztest mit 24 % deutlich über der beim i. v. Tolbutamidtest (9 %). Die Unterschiede zwischen beiden Diabetes - Suchverfahren hinsichtlich der Diagnose "pathologisch" sind demnach kein Widerspruch, sondern eine Folge des differenten Funktionsprinzips der Tests sowie einer unterschiedlichen Festlegung der Trennkriterien k und T_3 . Offenbar werden häufig Patienten, bei denen der i. v. Tolbutamidtest bereits pathologisch verläuft beim i. v. Glucosetoleranztest noch als "suspekt auf diabetische Stoffwechsellaage" eingestuft.

In 6 Einzelfällen wurden einander widersprechende Befunde erhoben. 5 Fälle hatten eine normale Glucosetoleranz bei pathologischem T_3 - Wert, in einem Fall (mit 80 Jahren der älteste Patient) wurde eine pathologisch verminderte Glucosetoleranz bei normalem T_3 - Wert gefunden. Im Regelfall wurden beide Diabetes - Suchtests mit einem zeitlichen Abstand von wenigen Tagen durchgeführt. Bei 3 Patienten mit differenter Reaktion lag jedoch zwischen beiden Tests eine Zeitspanne von mehreren Monaten, in der - durch das pathologische Ergebnis des zuerst durchgeführten i. v. Tolbutamidtests veranlaßt - eine orale antidiabetische Therapie durchgeführt worden war. In diesen Fällen ist die Normalisierung der Glucosetoleranz als Ergebnis der eingesetzten Therapie zu bewerten. Bei 3 Patienten sind die differenten Ergebnisse nicht zu erklären. Diese allerdings geringe Quote widersprechender Befunde legt es nahe, bei Fahndung nach einer diabetischen Stoffwechsellaage die gleichzeitige Durchführung beider Suchtests anzustreben.

Die Auswertung des Tolbutamidtests nach LANGE und KNICK mit Hilfe von T_3 hat den Vorzug, daß der Verlauf der Blutzuckerkurve nach i. v. Tolbutamidinjektion jeweils durch einen Zahlenwert repräsentiert wird. Auf diese Weise ist es möglich, den Zusammenhang zwischen i. v. Tolbutamidtest und i. v. Glucosetoleranztest auch korrelationsstatistisch zu untersuchen. Bei der Rechnung wurden die beschriebenen 6 Fälle mit widersprüchlichem Testergebnis berücksichtigt. Die Korrelationsrechnung ergab den Korrelationskoeffizienten

$$r_{k/T_3} = - 0,64$$

Damit ist statistisch gesichert, daß zwischen den durch die Zahlenwerte von k bzw. T_3 repräsentierten Befunden des i. v. Tolbutamidtests und des i. v. Glukosetoleranztests eine Beziehung besteht. Die Abb. 13 gibt die Beziehung zwischen beiden Testverfahren als Streudiagramm wieder.

**Korrelation: i.v. Glukosetoleranztest (k -Wert) und i.v. Tolbutamidtest (T_3 -Wert)
Arteriosklerosekollektiv ($n=55$)
 $r = -0,64$ (statistisch gesichert)**

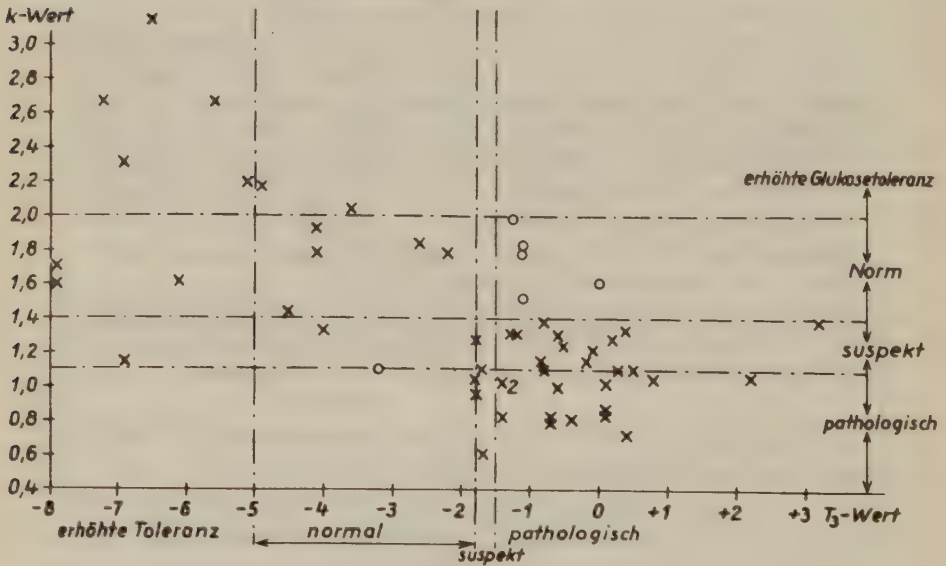


Abb. 13: Streudiagramm der Korrelation zwischen k - Wert und T_3 - Wert. Arteriosklerosekollektiv ($n = 55$) $r = - 0,64$.

4. Korrelationsstatistische Untersuchungen

Im Deutschen Rechenzentrum Darmstadt wurde mit einem Computer vom Typ IBM 7090 folgende Korrelationsmatrix ermittelt:

Variable - No.:

	1.	2.	3.	4.	5.
1.	1.00	- 0.10	0.01	<u>0.25</u>	<u>0.27</u>
2.	- 0.10	1.00	0.19	- 0.03	- 0.22
3.	0.01	0.19	1.00	<u>0.32</u>	- 0.02
4.	<u>0.25</u>	- 0.03	<u>0.32</u>	1.00	- 0.01
5.	<u>0.27</u>	- 0.22	- 0.02	- 0.01	1.00
6.	0.06	- 0.23	- 0.13	- 0.03	0.16
7.	<u>0.36</u>	- 0.06	0.09	0.05	<u>0.38</u>
8.	0.04	0.02	0.14	0.16	0.10
9.	- 0.04	- <u>0.39</u>	- <u>0.31</u>	- <u>0.38</u>	- 0.08

Variable - No.:

	6.	7.	8.	9.
1.	0.06	<u>0.36</u>	0.04	- 0.04
2.	- 0.23	- 0.06	0.02	- <u>0.39</u>
3.	- 0.13	0.07	0.14	- <u>0.31</u>
4.	- 0.03	0.05	0.16	- <u>0.38</u>
5.	0.16	<u>0.38</u>	0.10	- 0.08
6.	1.00	<u>0.29</u>	0.22	- 0.16
7.	<u>0.29</u>	1.00	- 0.04	0.16
8.	0.22	- 0.04	1.00	- 0.64
9.	- 0.16	0.16	- <u>0.64</u>	1.00

Variable - No.: 1 = Gewichtsindex nach Schall 6 = Gesamtcholesterin
 2 = Alter 7 = Gesamtlipide
 3 = systol. Blutdruck 8 = T₃ - Wert
 4 = freie Fettsäuren 9 = k - Wert
 5 = Triglyzeride

Die Korrelationskoeffizienten der statistisch gesicherten Korrelationen (Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 1\%$) sind mit einer durchgezogenen Linie, die der statistisch auffälligen Korrelationen (Irrtumswahrscheinlichkeit $1\% < P \leq 5\%$) mit einer durchbrochenen Linie gekennzeichnet. Die Prüfung auf Signifikanz der Korrelationskoeffizienten führten wir mit Hilfe der Geigy - Tabellen durch (35).

Signifikanz der Korrelationskoeffizienten gegen Null:

Folgende Korrelationen wurden statistisch gesichert:
(Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 1\%$)

- | | |
|--|-----------------------|
| 1. Systolischer Blutdruck/freie Fettsäuren | (Korrelation positiv) |
| 2. Schall - Gewichts - Index/Gesamtlipide | (Korrelation positiv) |
| 3. Triglyzeride/Gesamtlipide | (Korrelation positiv) |
| 4. k - Wert/Alter | (Korrelation negativ) |
| 5. k - Wert/freie Fettsäuren | (Korrelation negativ) |
| 6. k - Wert/ T_3 - Wert | (Korrelation negativ) |

Als "statistisch auffällig" sind folgende Korrelationen zu bezeichnen
(Irrtumswahrscheinlichkeit $1\% < P \leq 5\%$)

- | | |
|---|-----------------------|
| 1. Schall - Gewichts - Index/freie Fettsäuren | (Korrelation positiv) |
| 2. Schall - Gewichts - Index/Triglyzeride | (Korrelation positiv) |
| 3. Gesamtcholesterin/Gesamtlipide | (Korrelation positiv) |
| 4. k - Wert/systolischer Blutdruck | (Korrelation negativ) |

Die statistisch gesicherten Korrelationen wurden als Streuungs -
diagramme graphisch dargestellt (Abb. 14 bis 18, S. 75 - 76).
Dabei zeigt sich trotz der statistischen Sicherung der Beziehungen
eine relativ große Streuung.

Zwecks Ausschaltung des Alterseinflusses auf die Beziehung zwischen
zwei anderen Größen wurde eine neue Korrelationsmatrix unter
Konstanthaltung des Alters berechnet (partielle Korrelationsrechnung).
Die statistisch gesicherten Korrelationskoeffizienten wurden durch -
gezogen unterstrichen, die statistisch auffälligen Koeffizienten
unterbrochen unterstrichen. Siehe dazu S. 77!

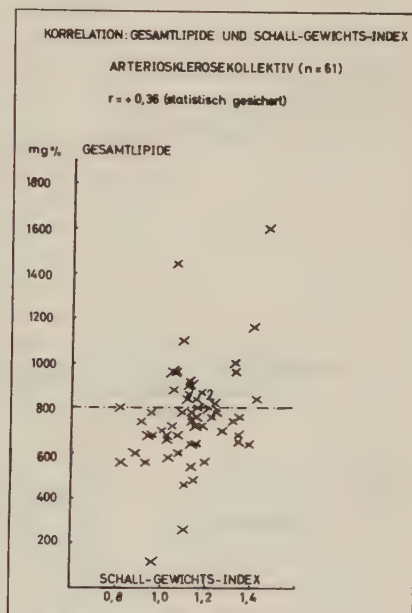
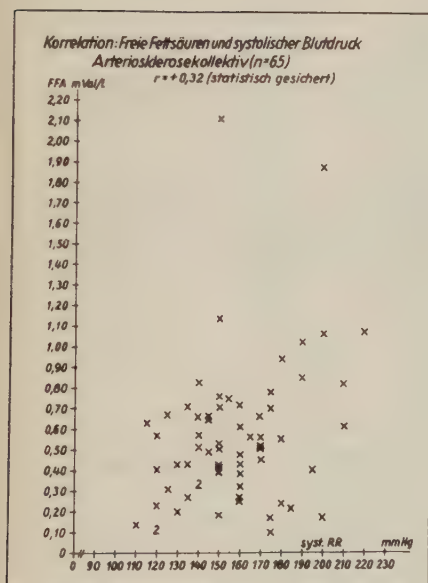


Abb. 14: Korrelation: Freie Fett -
säuren und systolischer Blutdruck.
Arteriosklerosekollektiv (n = 65).
 $r = 0,32$ (statistisch gesichert)

Abb. 15: Korrelation: Gesamtlipide
und SCHALL - Gewichts - Index.
Arteriosklerosekollektiv (n = 61).
 $r = 0,36$ (statistisch gesichert)

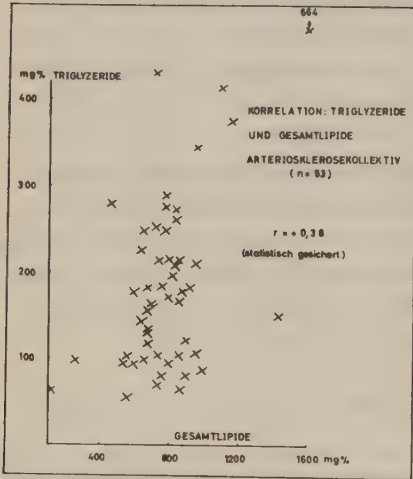


Abb. 16: Korrelation: Triglyzeride und Gesamtlipide Arteriosklerosekollektiv (n = 53)
 $r = + 0,38$ (statistisch gesichert)

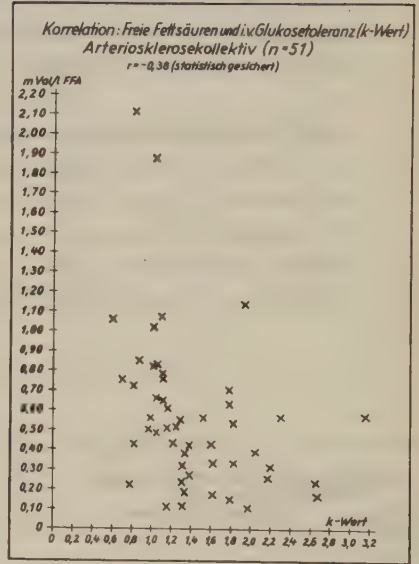


Abb. 17: Korrelation: Freie Fettsäuren und i.v. Glukosetoleranz (k-Wert) Arteriosklerosekollektiv (n = 51)
 $r = - 0,38$ (statistisch gesichert)

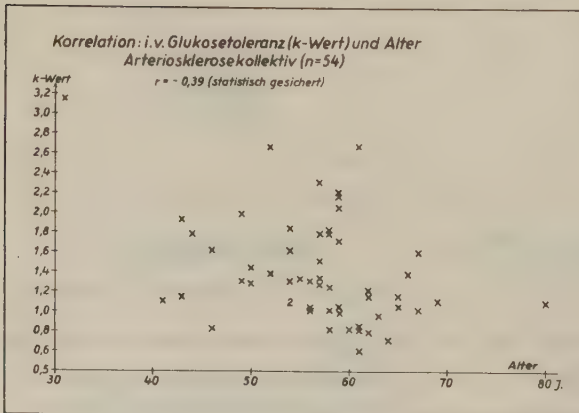


Abb. 18: Korrelation: i.v. Glukosetoleranz (k-Wert) und Alter Arteriosklerosekollektiv (n = 54)
 $r = - 0,39$ (statistisch gesichert)

Korrelationsmatrix unter Konstanthaltung des Alters (Variable 2)

Variable - No.:

	1.	3.	4.	5.
1.	1.00	0.02	0.24	<u>0.26</u>
3.	0.02	1.00	<u>0.33</u>	0.04
4.	0.24	<u>0.33</u>	1.00	- 0.01
5.	<u>0.26</u>	0.04	- 0.01	1.00
6.	0.03	- 0.10	- 0.04	0.10
7.	<u>0.36</u>	0.10	0.04	<u>0.37</u>
8.	0.04	0.14	0.16	0.10
9.	- 0.01	- 0.27	- <u>0.43</u>	- 0.20

Variable - No.:

	6.	7.	8.	9.
1.	0.03	<u>0.36</u>	0.04	- 0.01
3.	- 0.10	0.10	0.14	- 0.27
4.	- 0.04	0.04	0.16	- <u>0.43</u>
5.	0.10	<u>0.37</u>	0.10	- 0.20
6.	1.00	<u>0.28</u>	0.23	- <u>0.28</u>
7.	<u>0.28</u>	1.00	- 0.04	0.15
8.	0.23	- 0.04	1.00	- <u>0.69</u>
9.	- <u>0.28</u>	0.15	- <u>0.69</u>	1.00

Variable - No.: 1 = Gewichtsindex nach Schall 6 = Gesamtcholesterin
 3 = systol. Blutdruck 7 = Gesamtlipide
 4 = freie Fettsäuren 8 = T_3 - Wert
 5 = Triglyzeride 9 = k - Wert

Signifikanz der partiellen Korrelationskoeffizienten gegen Null:
(Konstanthaltung der Variablen No. 2 = Alter)

Folgende Korrelationen wurden statistisch gesichert:

1. Systolischer Blutdruck/freie Fettsäuren (Korrelation positiv)
2. Schall - Gewichts - Index/Gesamtlipide (Korrelation positiv)
3. Triglyzeride/Gesamtlipide (Korrelation positiv)
4. k - Wert/freie Fettsäuren (Korrelation negativ)
5. k - Wert/ T_3 - Wert (Korrelation negativ)

Unter Konstanthaltung des Alters waren folgende Beziehungen
statistisch auffällig:

1. Schall - Gewichts - Index/Triglyzeride (Korrelation positiv)
2. Gesamtcholesterin/Gesamtlipide (Korrelation positiv)
3. Gesamtcholesterin/k - Wert (Korrelation negativ)

Die Ausschaltung des Einflusses der Variablen No. 2 (Alter) auf die einfachen Korrelationen zwischen zwei Größen hat das Bild in der Rubrik der statistisch auffälligen Korrelationen geändert. Die Beziehung zwischen Schall - Gewichts - Index und freien Fettsäuren konnte nicht mehr bestätigt werden. Ebenso ist es bei der Korrelation zwischen k - Wert und systolischem Blutdruck. Die partielle Korrelationsrechnung ergab bei Konstanthaltung der Variable 2 eine neue statistisch auffällige Korrelation zwischen Gesamtcholesterin und k - Wert. Die statistisch gesicherten Korrelationen veränderten sich nicht auffällig. Der Einfluß des Alters auf diese Beziehungen ist demnach geringfügig. Zwei Quaderfiguren (Abb. 19 und 20, S. 79) veranschaulichen die an dem Arteriosklerosekollektiv ermittelten einfachen und partiellen Korrelationen (unter Konstanthaltung der Variablen "Alter").

Durch mehrfaches Anwenden der partiellen Korrelationsrechnung wurde für die statistisch gesicherten Beziehungen neben dem Alter eine Reihe weiterer Größen ausgeschaltet. Die Matrix auf Seite 80 zeigt das Verhalten der Korrelationskoeffizienten. Die Konstanthaltung einer wachsenden Zahl von Variablen wirkt sich häufig im Anwachsen der Zahlenwerte der Korrelationskoeffizienten aus. Die Beziehung zwischen zwei Größen wird durch Ausschaltung möglicher Störfaktoren gewöhnlich deutlicher. Jedoch ist das nicht immer die Regel. Es kann auch einmal eine Beziehung durch die Einflüsse solcher Störgrößen vorgetäuscht werden, was jedoch für unsere Fälle nicht zutrifft. Interessant ist das Verhalten der Korrelation k - Wert/Gesamtcholesterin bei Konstanthaltung einer wachsenden Zahl von Variablen. Der einfache Korrelationskoeffizient dieser Beziehung ist weder statistisch gesichert noch auffällig ($r = -0,16$). Bei Ausschaltung des Alters ist er bereits statistisch auffällig ($r = -0,28$). Nach Ausschaltung von Alter und freien Fettsäuren und Triglyzeriden und Gesamtlipiden wird die Beziehung statistisch gesichert ($r = -0,38$).

Einfache Korrelationen multipler untersuchter Größen in einem Arteriosklerosekollektiv (n = 72)

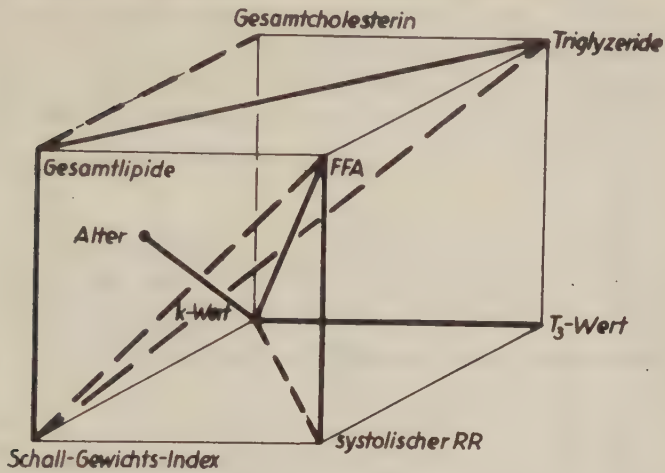


Abb. 19: Einfache Korrelationen multipler untersuchter Größen in einem Arteriosklerosekollektiv (n = 72)

Partielle Korrelationen multipler untersuchter Größen in einem Arteriosklerosekollektiv (n = 72) unter rechnerischer Konstanthaltung des Alters.

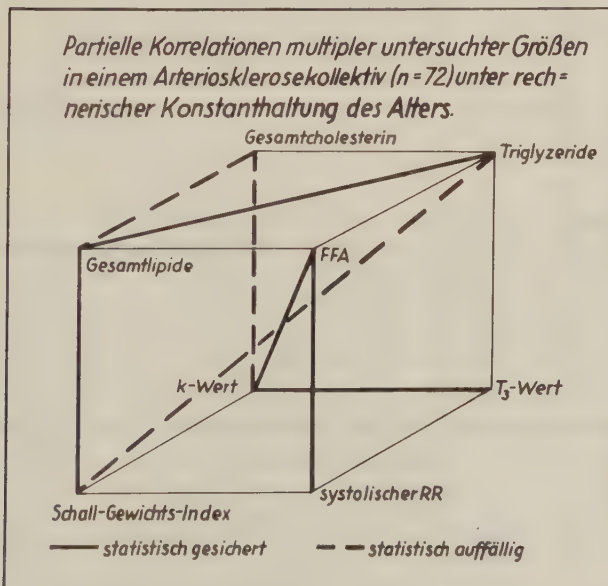


Abb. 20: Partielle Korrelationen multipler untersuchter Größen in einem Arteriosklerosekollektiv (n = 72)

Die folgende Matrix gibt die Ergebnisse der einfachen und partiellen Korrelationsrechnung wieder:

Zusammenhang zwischen	Einfache Korrelation	Partielle Korrelation unter Konstanthaltung von:				
		Alter	Alter und FFA	Alter, FFA und Triglyzeriden	Alter, FFA Triglyzeriden Gesamtcholest.	Alter, FFA Triglyzeriden Gesamtcholest. und Gesamtlipiden
k - Wert/ T ₃ - Wert	- 0.637	- 0.690	- 0.693	- 0.693	- 0.685	- 0.690
systolischer RR/ freie Fettsäuren	+ 0.323	+ 0.330	-----	+ 0.328	+ 0.325	+ 0.325
Gewichts-Index/ Gesamtlipide	+ 0.358	+ 0.355	+ 0.353	+ 0.280	+ 0.273	-----
Triglyzeride/ Gesamtlipide	+ 0.375	+ 0.373	+ 0.370	-----	+ 0.335	-----
k - Wert/ Alter	- 0.387	-----	- 0.440	- 0.440	- 0.500	- 0.500
k - Wert/ freie Fettsäuren	- 0.375	- 0.430	-----	- 0.430	- 0.445	- 0.460
k - Wert/ Gesamtcholest.	(- 0.157)	- 0.282	- 0.320	- 0.315	-----	- 0.380

Zur Klärung der Beziehungen von k - Wert und T_3 - Wert zu den übrigen Variablen wurde durch mehrfache Anwendung der partiellen Korrelationsrechnung eine Reihe weiterer möglicher Störgrößen ausgeschaltet. Es wurden partielle Korrelationskoeffizienten berechnet unter Konstanthaltung von:

Alter = Variable 2
 freien Fettsäuren = Variable 4
 Triglyzeriden = Variable 5
 Gesamtcholesterin = Variable 6
 Gesamtlipiden = Variable 7

Die Matrix gibt die Ergebnisse wieder:

Zusammenhang zwischen T_3 - Wert und	Partielle Korrelation unter Konstanthaltung der Variablen:				
	2	2	2	2	2
		4	4	4	4
			5	5	5
				6	6
					7
Gewichtsindex nach Schall	+ 0.04	- 0.01	- 0.04	- 0.01	- 0.05
Alter	-----	+ 0.02	+ 0.04	+ 0.10	+ 0.09
sys. Blutdruck	+ 0.14	+ 0.09	+ 0.09	+ 0.13	+ 0.13
freie Fettsäuren	+ 0.16	-----	+ 0.16	+ 0.16	+ 0.16
Triglyzeride	+ 0.10	+ 0.10	-----	+ 0.07	+ 0.08
Gesamtcholesterin	+ 0.23	+ 0.24	+ 0.22	-----	+ 0.24
Gesamtlipide	- 0.04	- 0.05	- 0.11	- 0.19	-----
T_3 - Wert	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
k - Wert	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>

Zusammenhang zwischen k - Wert und	Partielle Korrelation unter Konstant- haltung der Variablen:				
	2	2	2	2	2
		4	4	4	4
			5	5	5
				6	6
					7
Gewichtsindex nach Schall	- 0.01	+ 0.09	+ <u>0.15</u>	+ 0.16	+ 0.11
Alter	-----	- <u>0.44</u>	- <u>0.44</u>	- <u>0.50</u>	- 0.50
systol. Blutdruck	- 0.27	- 0.17	- 0.17	- 0.20	- 0.22
freie Fettsäuren	- 0.43	-----	- 0.43	- 0.45	- 0.46
Triglyzeride	- 0.20	- 0.22	-----	- 0.20	- 0.28
Gesamtcholesterin	- <u>0.28</u>	- <u>0.32</u>	- <u>0.32</u>	-----	- <u>0.38</u>
Gesamtlipide	+ 0.15	+ 0.18	+ 0.23	+ 0.29	-----
T ₃ - Wert	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>	- <u>0.69</u>
k - Wert	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00

Die mit einer durchgezogenen Linie unterstrichenen Korrelationskoeffizienten sind statistisch gesichert, die unterbrochen unterstrichenen Korrelationskoeffizienten statistisch auffällig.

Aus der Matrix wird deutlich, daß mit der Anzahl der durch Konstanthaltung ausgeschalteten Variablen gewöhnlich der Zahlenwert des Korrelationskoeffizienten zunimmt. In keinem Fall täuschen die als mögliche Störgrößen ausgeschalteten Faktoren eine Korrelation vor, die nicht besteht. Von Interesse ist die Korrelation zwischen k - Wert und Gesamtcholesterin. Der Korrelationskoeffizient nimmt mit der Zahl der ausgeschalteten Variablen stetig zu. Bei Konstanthaltung der Variablen 2, 4 und 5 ist der partielle Korrelationskoeffizient statistisch auffällig, bei zusätzlicher Ausschaltung des Einflusses der Variablen 7 sogar statistisch gesichert.

5. Diskussion der Ergebnisse

An einem Kollektiv von 72 Patienten mit gesicherter Arteriosklerose wurde durch Anwendung von Diabetes - Suchtests bestätigt, daß bei Arteriosklerosekranken gehäuft eine Verminderung der Glucosetoleranz vorkommt, wie sie für den Zustand des "subklinischen Diabetes" kennzeichnend ist.

Über die Häufigkeit von Kohlenhydratstoffwechselstörungen bei Arteriosklerose sind unterschiedliche Angaben gemacht worden. Verschiedene Autoren berichten über eine Quote von Fällen mit gestörter Glucosetoleranz zwischen 41 % und 85 % (24, 28, 45, 59, 78, 122, 134, 136, 152, 153). Diese Variationsbreite ist sicherlich in der Uneinheitlichkeit der verschiedenen Untersuchungskollektive hinsichtlich diagnostischer und konstitutionsbedingter Auswahlkriterien begründet. In das von uns untersuchte Kollektiv wurden nur Patienten mit objektiv nachgewiesener Arteriosklerosemanifestation aufgenommen.

Der i. v. Glucosetoleranztest fiel in 38 %, der i. v. Tolbutamidtest in 58 % der Fälle pathologisch aus.

Noch häufiger als pathologische Reaktionen im Diabetes - Suchtest wurden erhöhte Serum - Spiegel der freien Fettsäuren, Gesamtlipide, Triglyzeride und des Gesamtcholesterins gefunden. Offenbar wird eine Kohlenhydratstoffwechselstörung mit Hilfe herkömmlicher Diabetes - Suchtests erst relativ spät nachweisbar, während Fettstoffwechselanomalien als Begleiterscheinung einer Arteriosklerose bereits frühzeitig auftreten (127).

Das liegt unter anderem darin begründet, daß mittels herkömmlicher Diabetes - Suchtests das Stadium des latenten Diabetes nur unter Ausnahmebedingungen (Stress - Situation, zusätzliche Sensibilisierung der Tests durch Cortisongaben) erfaßt werden kann. Zum anderen sollte man sich fragen, ob am Anfang der Einschränkung der Glucosetoleranz nicht eine Störung im Fettstoffwechsel steht.

Prinzipielle Zusammenhänge zwischen Kohlenhydrat - und Fettstoffwechsel hat bereits RANDLE beschrieben (119). Unter den Metaboliten des Fettstoffwechsels scheint den freien Fettsäuren eine besondere Bedeutung zuzukommen. Bei der Auswertung unserer Befunde wurde eine Beziehung zwischen der Höhe des Serumspiegels der freien Fettsäuren und dem Wert des Glucoseassimilationskoeffizienten k , der ein Maß für die Glucosetoleranz ist, statistisch gesichert. Eine Steigerung

des Spiegels der freien Fettsäuren ist jeweils mit einem Absinken der Glucosetoleranz verbunden. Damit sind auf mathematisch - statistischem Wege Befunde von BÖHLE und Mitarbeitern bestätigt, die im Tierversuch nach künstlich erzeugter Hyperlipacidämie (Injektion von Noradrenalin oder STH) ein Absinken des Glucose-assimilationskoeffizienten k beobachteten (14). Derartige Befunde geben Anlaß zu der Annahme, daß die Diabetogenese durch Fehlfunktionen im Fettstoffwechsel beschleunigt, möglicherweise sogar ausgelöst wird.

Ein Anstieg der freien Fettsäuren ist mit einer Verminderung der Glucosetoleranz korreliert. Die Folge ist eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels, da die Glucose nicht mehr in genügendem Ausmaß eliminiert werden kann. Zur Senkung des Blutzuckerspiegels sind erhöhte Konzentrationen an sogenanntem "freien Insulin" notwendig. An dieser Stelle können sich die gestörten Verhältnisse noch normalisieren lassen, wenn die primäre Störung der Hyperlipacidämie lediglich passageren Charakter hat, denn das Insulin sorgt für eine Verminderung des Blutzuckerspiegels und fördert eine Veresterung der freien Fettsäuren zu Reservetriglyzeriden. Dauert jedoch die primäre Fettstoffwechselstörung weiter an, nimmt die Progression der Stoffwechselentgleisung ihren Fortgang. Es wird von verschiedenen Autoren angenommen, daß das langfristig erhöhte "freie Insulin" Anlaß gibt zur Bildung eines pathologischen Insulinantagonismus (148), durch den die Insulinwirkung vermindert wird oder die Bildung einer hypothetischen Gluthation - Insulin - Transhydrogenase fördert, die die Spaltung der interchenaren Disulfidbrücken des Insulins katalysiert, worauf die Ketten zu kleineren und unwirksamen Bruchstücken hydrolysiert werden (145, 12, 117, 27). Durch die Verminderung des Spiegels an wirksamem Insulin werden die lipolytischen Vorgänge verstärkt. Die angeregte Hydrolyse der Reservetriglyzeride führt zu einer weiteren Erhöhung des Spiegels der freien Fettsäuren und als Reaktion darauf zu einer progressiven Verminderung der Glucosetoleranz.

Die metabolischen Veränderungen der Arteriosklerose sind assoziiert mit einer Einlagerung von Fett in das Lebergewebe. Bei allen Patienten des Kollektivs wurde eine mehr oder minder ausgeprägte Leberverfettung gefunden, die erheblich über der eines Vergleichskollektivs lag.

Ursache für die quantitativ vermehrte Leberverfettung bei zunehmend pathologischem T_3 - bzw. k - Wert (Ausnahme: Verfettungsklasse +++) ist möglicherweise die bei Kohlenhydratstoffwechselstörungen vermehrte Mobilisation von Depotfett und seine Verschiebung in das

Lebergewebe. Dazu scheint das Zusammenwirken von ACTH und STH notwendig zu sein (88 a). ACTH und STH sind hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Fettstoffwechsel Antagonisten des Insulins. Eine Abnahme der Insulinwirkung bedingt eine Zunahme des STH/ACTH - Effekts. Für die Fälle mit Verfettungsgrad ++++ wurde bei den Diabetes - Suchtests die Diagnose "erhöhte Toleranz" gestellt. Offenbar kommt es bei Fällen mit abnorm erhöhter Glucosetoleranz unter dem Einfluß des lipogenetisch wirkenden Insulins zu einem noch stärkeren Einbau von Fett in das Lebergewebe als unter den Bedingungen eines diabetisch entgleisten Stoffwechsels.

Zwischen Leberverfettungsgrad und Serumspiegel einiger Fett - metaboliten fanden sich ebenfalls Beziehungen. Die Fettanhäufung in der Leber könnte unter anderem entweder durch eine vermehrte Zufuhr von Fettsäuren zur Leber und eine gesteigerte Synthese oder durch eine Verminderung ihres Abtransports aus der Leber in die peripheren Gewebe erklärt werden. Die mit steigendem Leberverfettungsgrad verminderten mittleren Serumspiegel der freien Fettsäuren sprechen für die letztere Möglichkeit. Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den freien Fettsäuren nahmen die mittleren Serumspiegel der Gesamtlipide mit zunehmendem subjektiv eingeschätztem Leberverfettungsgrad zu. Für Fälle mit einer nicht mehr als physiologisch zu bezeichnenden Leberverfettung (es wurde die Grenze zwischen Verfettungsklasse + und ++, nämlich 16 Volum - % gewählt) konnte zwischen Leberverfettung in Volum - % und Spiegel der Gesamtlipide eine Beziehung statistisch gesichert werden. Offenbar bestehen zwischen Hyperlipämie und Einbau von Fett in das Lebergewebe quantitative Beziehungen.

In Übereinstimmung mit großen epidemiologischen Studien (43, 69, 70) wurden bei zahlreichen Patienten mit Arteriosklerose Fettleibigkeit und arterielle Hypertension beobachtet. Die Fettleibigkeit kann als Ausdruck der mit der Arteriosklerose einhergehenden metabolischen Veränderungen, die Hypertension als eine Folgeerscheinung der sich an den Gefäßen manifestierenden arteriosklerotischen Veränderungen betrachtet werden.

Zur Klärung der Frage, ob in den Gruppen der Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt bzw. peripherem Verschuß neben der unterschiedlichen Lokalisation der Arteriosklerosemanifestation auch differente metabolische Veränderungen vorliegen, wurden Gruppenvergleiche angestellt. Das Verhalten beider Gruppen auf Tolbutamidgabe spricht für eine geringere und zeitlich verzögerte Insulinmobilisation bei dem Herzinfarkt Kollektiv. Ebenso deuten die Ergebnisse der Diabetes - Suchtests darauf hin, daß die Glucosetoleranz der Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt stärker eingeschränkt ist als bei Patienten mit peripherem Verschuß. Daraus kann geschlossen werden, daß bei einer verstärkt ausgeprägten Kohlenhydratstoffwechselsstörung das Risiko zum Auftreten coronarer Komplikationen wächst. In gleicher Richtung sollte die statistisch auffällige Häufung von erhöhten Serum - Triglyzeridspiegeln bei Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte gedeutet werden. Für Gesamtlipide, freie Fettsäuren und Gesamtcholesterin wurde ein solcher Unterschied nicht gefunden. Das unterstützt die Annahme, daß den Triglyzeriden für die Pathogenese der Arteriosklerose eine besondere Bedeutung zukommt (2, 19).

Der Vergleich zwischen i. v. Glucosetoleranztest und i. v. Tolbutamidtest zeigt, daß deren Aussagen im wesentlichen übereinstimmen. Einige Patienten wurden beim i. v. Tolbutamidtest als "pathologisch", beim i. v. Glucosetoleranztest noch als "suspekt" eingestuft. Das sollte nicht als ein Widerspruch, sondern als eine Folge des differenten Funktionsprinzips der Tests sowie einer unterschiedlichen Festlegung der Trennkriterien k und T_3 verstanden werden. Die Tatsache, daß bei 3 Patienten einander widersprechende Testergebnisse beobachtet wurden, die nicht zu erklären waren, legt es nahe, bei Fahndung nach einem subklinischem Diabetes beide Tests synchron durchzuführen. Mit Hilfe der Korrelationsrechnung wurde ein Zusammenhang zwischen k - und T_3 - Wert statistisch gesichert, ein Beweis für die übereinstimmende Aussagefähigkeit beider Auswertungsverfahren.

Die einfache und partielle Korrelationsrechnung erbrachte weitere Zusammenhänge zwischen einer Reihe von Größen. Dem k - Wert, ein Maß für die Glucosetoleranz, kommt dabei eine zentrale Stellung zu. Mit zunehmendem Alter sinkt die Glucosetoleranz, nehmen die Spiegel der freien Fettsäuren, des Gesamtcholesterins und der systolische Blutdruck zu. Weiterhin waren Beziehungen zwischen Fettleibigkeit und Spiegel der Gesamtlipide, Triglyzeride und freien Fettsäuren statistisch gesichert oder auffällig.

Die Ergebnisse der Korrelationsrechnung deuten darauf hin, daß die Risikofaktoren bei der Ausbildung arteriosklerotischer Veränderungen nicht isoliert sondern kombiniert betrachtet werden müssen. Wird durch endogene oder exogene Momente eine Stoffwechselgröße für längere Zeit erheblich in pathologischem Ausmaß verändert, so ergeben sich daraus zunehmende Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, als deren klinische Folgen wir Arteriosklerose, Leberverfettung und Diabetes mellitus beobachten.

6. Zusammenfassung

Die an einem Kollektiv von 72 Patienten mit gesicherter Arteriosklerose (Zustand nach Herzinfarkt oder peripherem Gefäßverschluß) gewonnenen Ergebnisse der Diabetes - Suchtests, Serumlipidbestimmungen, der objektiv und subjektiv durchgeführten Bestimmung des Leberverfettungsgrades sowie Alter, Gewicht und Blutdruck wurden unter Vernachlässigung einer Reihe weiterer klinischer und anamnestischer Daten statistisch ausgewertet.

Mit Hilfe der Diabetes - Suchtests wurden in unerwartet hohem Maße subklinische Diabeteszustände nachgewiesen. Noch häufiger wurden abnorm erhöhte Serumlipidspiegel gefunden. Unter den Serumlipiden scheint den freien Fettsäuren eine besondere Bedeutung zuzukommen. Ihre Erhöhung ist mit einer Senkung der Glucosetoleranz assoziiert. Diese Beobachtung gibt Anlaß zu der Annahme, daß die Diabetogenese durch eine lang andauernde Fehlfunktion im Fettstoffwechsel beschleunigt, möglicherweise sogar ausgelöst wird.

Patienten mit abgelaufenem Herzinfarkt unterscheiden sich von Patienten mit peripherem Gefäßverschluß durch statistisch auffällige Häufungen pathologischer Tolbutamidtestresultate sowie erhöhter Serum - Triglyzeridspiegel. Offenbar wächst bei einer stärker entwickelten Störung im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel das Risiko vor allem zum Auftreten coronarer Komplikationen.

Leberbiopsische Untersuchungen ergaben bei Patienten mit gesicherter Arteriosklerose eine gegenüber einem Vergleichskollektiv deutlich erhöhte Fetteinlagerung in das Lebergewebe. Zwischen einigen Größen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und dem Leberverfettungsgrad bestehen Beziehungen. Ursache für die quantitativ vermehrte Leberverfettung bei zunehmend pathologischem k - bzw. T_3 - Wert (Ausnahme: Verfettungsklasse +++) ist möglicherweise die bei Kohlenhydratstoffwechselstörungen vermehrte Mobilisation von Depotfett und dessen Verlagerung in das Lebergewebe. Bei Fällen mit abnorm erhöhter Glucosetoleranz kommt es jedoch unter dem Einfluß des lipogenetisch wirkenden Insulins zu einer noch stärkeren Leberverfettung als unter den Bedingungen eines diabetisch entgleisten Stoffwechsels. Die mit steigendem Leberverfettungsgrad verminderten mittleren Serumspiegel der freien Fettsäuren sprechen für die Möglichkeit, daß die Fettanhäufung durch eine Verminderung des Abtransports der freien Fettsäuren aus der Leber verursacht wird. Für unphysiologisch hohe Verfettungsgrade (++, +++, +++) besteht zwischen Serumspiegel der Gesamtlipide und Leberverfettung in Volum - % eine statistisch gesicherte Beziehung.

Für die Trennkriterien der Diabetes - Suchtests, den k - und den T_3 - Wert, wurde ein Zusammenhang statistisch gesichert, ein Beweis für die übereinstimmende Aussagekraft beider Verfahren. Die Korrelationsrechnung deckte Zusammenhänge zwischen Fett-, Kohlenhydratstoffwechsel und konstitutionsbedingten Größen auf.

Die statistisch - methodische Auswertung der Befunde sicherte enge Beziehungen zwischen Anomalien im Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, Übergewicht, Leberverfettung und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen.

Name	Größe	Gewicht	Alter	Diagnose	Gewichts- index (Schall)	RR	Freie Fettsäuren	Tri- glyzeride	Gesamt- cholesterin	Gesamt- lipide	T ₃ - Wert	k - Wert	Leberver- fettung in Volum - % (PTV)	subjektiv geschätzte Leberver- fettung
H.F. 168	62	61	I	I	0,95	200/ 90	0,17	247	187	780	-7,2	2,67	-----	----
S.W. 165	63	46	I	I	1,05	175/120	0,17	251	312	720	-6,1	1,61	-----	----
S.A. 173	70	59	I	I	1,06	125/ 85	0,31	344	300	960	-5,1	2,20	-----	----
S.T. 166	63	62	V	V	1,05	120/ 80	0,11	105	260	960	-6,9	1,15	-----	----
H.W. 167	70	59	V	V	1,15	160/ 80	-----	---	250	720	-7,9	1,71	-----	----
H.H. 172	86	57	I	I	1,32	135/100	-----	---	---	---	-1,2	-----	39,0%	+++
S.E. 176	93	67	V	V	1,39	150/ 80	0,43	142	220	640	-7,9	1,60	-----	----
K.F. 175	80	65	V	V	1,19	145/ 85	0,66	54	212	560	-9,7	-----	-----	----
M.M. 158	75	61	I	I	1,34	150/105	0,71	130	197	680	-0,9	-----	18,6%	++
G.G. 170	72	57	V	V	1,12	120/ 80	0,57	120	280	900	-6,9	2,31	3,7%	+
J.H. 193	79	56	V	V	0,96	170/100	0,66	63	240	120	-1,8	1,04	-----	----
L.A. 172	59	54	V	V	0,91	220/110	1,07	69	216	740	-1,7	1,10	-----	----
K.J. 162	70	58	V	V	1,21	200/100	1,87	165	283	860	-1,4	1,01	-----	----
K.H. 177	78	64	V	V	1,13	155/ 85	0,75	94	186	540	+0,4	0,71	-----	----
D.J. 180	76	69	V	V	1,07	175/ 90	0,78	116	284	680	+0,5	1,10	-----	----
V.H. 178	85	57	CScl	CScl	1,23	115/ 75	0,63	195	264	820	-1,1	1,78	35,0%	+++
T.R. 172	66	49	V	V	1,02	160/ 90	0,32	98	228	660	-1,3	1,31	-----	----
E.W. 173	73	63	I	I	1,11	150/ 80	0,50	273	353	840	-1,8	0,95	-----	----

Name	Größe	Gewicht	Alter	Diagnose	Gewichts- index (Schall)	RR	Freie Fett- säuren	Tri- glyzeride	Gesamt- cholesterin	Gesamt- lipide	T ₃ - Wert	K - Wert	Leberver- fettung in Volum - % (PTV)	subjektiv geschätzte Leberver- fettung
M.K. 167	63	80	I	I	1,03	170/ 80	----	---	220	580	-3,2	1,10	----	----
K.M. 175	76	41	I	I	1,13	145/100	0,65	902	200	760	-0,8	1,10	----	----
S.W. 165	68	59	I	I	1,13	140/ 80	0,83	79	314	900	+0,8	1,05	----	----
H.A. 172	73	54	I	I	1,12	150/ 90	0,76	213	314	860	+0,3	1,10	----	----
W.J. 165	66	60	I	I	1,10	130/ 80	0,43	279	330	460	+0,1	0,82	----	----
S.H. 168	68	31	V	V	1,10	140/ 70	0,57	97	229	260	-6,5	3,15	7,0%	+
K.K. 156	66	62	I	I	1,14	185/105	0,22	---	200	480	-0,7	0,79	----	----
F.A. 172	75	58	I	I	1,15	-----	----	---	---	---	-1,4	0,82	----	----
S.M. 162	56	65	I	I	0,95	160/110	0,48	180	---	---	+2,2	1,05	----	----
W.F. 174	94	46	I	I	1,42	150/105	2,11	260	296	840	-0,7	0,82	39,2%	++
S.J. 173	84	59	I	I	1,27	195/110	0,40	162	252	700	-1,6	----	----	----
Q.J. 153	67	57	I	I	1,22	110/ 75	----	---	236	760	-1,8	1,27	----	----
J.G. 178	66	54	I	I	0,96	140/ 95	0,33	133	280	680	-2,6	1,83	----	----
H.A. 165	79	52	V	V	1,32	120/ 80	0,23	86	209	1000	-5,7	2,66	64,8%	++++
B.W. 170	72	57	V	V	1,13	150/ 80	0,19	252	312	640	+0,4	1,33	6,5%	+
B.R. 178	80	62	I	I	1,18	160/100	0,43	430	310	720	-0,1	1,21	----	----
W.E. 168	77	43	CScl	CScl	1,24	140/ 85	0,51	275	352	780	-0,2	1,15	47,0%	+++
H.L. 172	86	56	CScl	CScl	1,32	210/ 90	0,82	213	252	740	+0,1	1,02	48,0%	+++
B.G. 170	56	44	I	I	0,88	110/ 70	0,14	176	300	600	-2,2	1,78	----	----
H.J. 172	56	65	I	I	0,83	170/ 75	0,45	227	---	---	-2,2	----	----	----

Name	Größe	Gewicht	Alter	Diagnose	Gewichts- index (Schall)	RR	Freie Fett- säuren	Tri- glyzeride	Gesamt- cholesterin	Gesamt- lipide	$\overline{M}_3$ - Wert	k - Wert	Leberver- fettung in Volum - % (PTV)	subjektiv geschätzte Leberver- fettung
B.R. 168	70	45	CScl	1,13	160/100	0,27	---	309	780	+0,05	----	----	48,6%	+++
W.W. 178	78	66	CScl	1,13	180/105	0,94	103	170	740	-0,4	----	----	20,0%	++
J.L. 181	88	63	V	1,22	135/70	0,43	245	---	---	----	----	----	13,2%	+
K.G. 162	79	61	I/V	1,34	160/80	0,72	247	170	650	-0,4	0,81	----	17,9%	++
H.F. 167	65	59	V	1,05	165/85	0,56	177	325	880	-0,6	0,99	----	----	----
D.F. 163	48	67	V/A	0,81	190/110	1,02	94	204	800	-1,4	1,02	----	----	----
E.F. 156	60	58	V	1,09	175/90	0,70	414	390	1100	-4,1	1,78	----	----	----
S.W. 164	69	50	V	1,15	145/90	0,49	228	276	----	-4,5	1,44	----	----	----
S.H. 168	66	59	V	1,06	160/85	0,25	148	276	1440	-4,9	2,17	----	----	----
R.J. 173	78	50	I/V	1,18	180/120	0,55	64	276	870	+0,2	1,28	----	9,6%	+
H.D. 160	70	59	I	1,21	150/80	0,39	103	358	860	-3,6	2,04	----	72,0%	++++
T.J. 166	56	52	V	0,93	150/90	0,42	102	237	560	-0,8	1,38	----	----	----

Zur Bezeichnung der Diagnosen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

I = Herzinfarkt
V = peripherer Gefäßverschluss
CScl = Coronarsklerose
A = Apoplektischer Insult

8. Literaturverzeichnis

1. ADAMS, C. W., O. B. BAYLISS: Phospholipids in athero - sclerosis.
J. Pathol. Bact. 86 (1963), S. 431 - 436.
2. ALBRINK, M. J.: Hyperglyzeridemia.
J. Am. med. Ass. 1964, S. 1038.
3. AMATUZIO, D. S.: Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance test in normal individuals and in mild diabetes mellitus.
J. clin. Invest. 32 (1953), S. 428 - 434.
4. ANFINSEN, C. B.: Atherosclerosis.
National Academy of Sciences - National Research Council, Washington, D. C., Publication 338 (1954), S. 217.
5. ANTONIADES, H. N., K. GUNDERSEN: Studies on the state of insulin in blood.
Endocrinol. 69 (1961), S. 163 - 169.
6. ANTONIADES, H. N., J. A. BLUGAS: Studies on the state of insulin in blood.
New Engl. J. Med. 267 (1962), S. 218 - 222.
7. BALASSE, E.: Der Einfluß der freien Fettsäuren auf die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bei Übergewicht - tigen und Diabetes.
Verhandlungsb. des Intern. Diabetes Kongr., Paris 1966, S. 186.
8. BANGA, J.: The procollagen as a component of collagen fibres.
Acta Phys. Hung. 9 (1956), S. 61 - 72.
9. BEIGELMANN, P. M.: Serum insulin - like - activity in un - treated diabetics.
Diabetes 3 (1962), S. 179 - 182.
10. BERKOWITZ, D.: Radioactive fat absorption patterns in obesity and coronary disease.
Am. J. clin. Nutrition 8 (1960), S. 327 - 331.
11. BERSON, S. A.: Insulin - I¹³¹ metabolism in human subjects.
J. clin. Invest. 35 (1956), S. 170 - 190.
12. BERSON, S. A.: In vivo and in vitro metabolism of insulin - I 131 in normal and cortison - treated rabbits.
Lab. Clin. med. 49 (1957), S. 331 - 342.

13. BJÖRNTORP, P., R. MALMCRONA: Serum cholesterol in patients with myocardial infarction in younger ages. Acta med. Scand. 168 (1960), S. 151 - 155.
14. BÖHLE, E.: Über die Regulation der unveresterten Fett - säuren. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), S. 1083 - 1090.
15. BOLINGER, R. E.: Electrophoretic separation of insulin - activity of normal plasma and plasma with added insulin - I 131. Metabolism 8 (1959), S. 39 - 45.
16. BORTZ, W. M., F. LYNEN: The inhibition of acetyl - CoA - carboxylase by long chain acyl - CoA - derivatives. Biochem. Z. 337 (1963), S. 505.
17. BRADLEY, R. F., J. W. BRYFOGLE: Survival of diabetic patients after myocardial infarction. Am. J. Med. 20 (1956), S. 207 - 216.
18. BRADY, W.: Secrets of positive health. Prentice - Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J., USA 1961.
19. BRAUNSTEINER, H.: Plasmalipide bei Patienten mit Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 44 (1966), S. 116 - 119.
20. BREDT, H.: Morphologie und Pathogenese der Arteriosklerose. In: SCHETTLER, G.: Arteriosklerose. Stuttgart 1961.
21. BROWN, M. L.: Effect of a low dietary level of three types of fat on reproductive performance and tissue lipid content of the vitamin B 6 - deficient female rat. J. clin. Nutr. 79 (1963), S. 124 - 130.
22. BRYFOGLE, J. W., R. F. BRADLEY: The vascular complications of diabetes mellitus. Diabetes 6 (1957), S. 159 - 167.
23. BSCHORR, F.: Über Chylomikronenaggregate in Herzmuskel - kapillaren bei alimentärer Lipämie. Med. Welt 4 (1963), S. 190 - 194.
24. BÜCHELE, S.: Über die Beziehungen zwischen Herzinfarkt und Diabetes mellitus. Schw. Med. Wschr. 24 (1962), S. 742.
25. CAHILL, G. F., B. LEBCEUF et al.: Studies on rat adipose tissue in vitro. J. biol. Chem. 235 (1960), S. 1246 - 1250.
26. CANZLER, H.: Auswirkungen langfristig fettreicher Er - nährung auf das Plasma - Cholesterin. Klin. Wschr. 42 (1963), S. 566.

27. CLAUSER, H., A. - M. CHAMBAUT et al.: Mechanisme de l'action de l'insulin sur le muscle en survie.
Annales d'Endocrin. 26 (1965), S. 714 - 717.
28. COHEN, A. M., E. SHAFIR: Carbohydrate metabolism in myocardial infarction.
Diabetes 14 (1965), S. 84 - 86.
29. CONSTAM, G. R., J. P. HABICHT: The intravenous tolbutamid response test in the diagnosis of diabetes mellitus.
4^e Congr. de la Fédération Intern. du Diabète, Vol. 1, Genf 1961, S. 215.
30. DAWEKE, H., H. van LANDEGHEM: Bestimmung der insulin - ähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei schwerer Adipositas.
Klin. Wschr. 43 (1965), S. 185 - 190.
31. DELORME, M.: Hemmung der Insulinwirkung durch die freien Fettsäuren beim Hund.
Klin. Wschr. 43 (1965), S. 729 - 732.
32. DENBOROUGH, M. A., B. PATERSON: Clearing factor, fibrinolysis and blood lipids in diabetes mellitus.
Clin. Sci. 23 (1963), S. 485 - 488.
33. DITSCHUNEIT, H., R. CUENDET et al.: Acitivité insulínique des fractions protéíniques du serum humain normal.
Path. Biol. (Paris) 12 (1964), S. 148 - 160.
34. DÜCK, W.: Why are men's coronary arteries so sclerotic?
J. Am. Med. Ass. 170 (1959), S. 152 - 156.
35. DOCUMENTA - GEIGY, wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl., S. 61.
36. DUNCAN, L. E., K. BUCK et al.: Lipoprotein movement through canine aortic wall.
Science 142 (1963), S. 972 - 973.
37. DUNCOMBE, W. G.: The colorimetric micro - determination of long chain fatty acids.
Biochem. J. 88 (1963), S. 7 - 10.
38. DUNCOMBE, W. G.: The colorimetric micro - determination of non esterified fatty acids in plasma.
Clin. Chim. Acta 9 (1964), S. 122.
39. DUNSTONE, J. R.: Ion - exchange reactions.
Biochem. J. 85 (1962), S. 336 - 351.
40. ELLENBERG, M.: Diabetic complications without manifest diabetes.
J. Am. med. Ass. 183 (1963), S. 926 - 930.

41. ENGEL, H. R.: Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.
Proc. Soc. exper. Biol. (New York) 98 (1958), S. 753.
42. ENSINCK, J., J. VALLANCE - OWEN: Antagonism of insulin by the albumin - bound "B" - chain of insulin.
Diabetes 12 (1963), S. 353 - 354.
43. EPSTEIN, F. H., L. D. OSTRANDER: Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community - Tecumseh.
Ann. Intern. Med. 62 (1965), S. 1170 - 1187.
44. ERLANDER, S. R.: Common enzyme deficiencies may cause atherosclerosis and diabetes mellitus.
Enzymologia 28 (1965), S. 139 - 151.
45. FABRYKANT, M., M. L. GELFAND: Symptom - free diabetes in angina pectoris.
Am. J. med. Sci. 247 (1964), S. 665 - 668.
46. FAGERBERG, S. E.: Diabetic neuropathy.
Acta med. Scand. Suppl. 1959, S. 345.
47. FREINKEL, N.: Extrathyroidal actions of pituitary thyrotropin.
J. clin. Invest. 40 (1961), S. 476 - 489.
48. FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik.
1. Aufl., Stuttgart 1962.
49. FRIEDBERG, C. K.: Diseases of the heart; 2. Aufl., Philadelphia 1956.
50. GILMAN, T.: Connective tissue; 1. Aufl., Oxford 1957.
51. GRAMS, W.: Frühdiabetische Stoffwechselanomalien und bioptisch verifizierter Leberverfettungsgrad bei Cholelithiasis.
Med. Diss., Mainz 1967 (unveröffentlicht).
52. GROMOTKA, R.: On liver changes in general atherosclerosis.
Acta Hepatosplen. 9 (1962), S. 409 - 420.
53. GUBNER, R., H. E. UNGERLEIDER: Atherosclerosis - a state - ment of the problem.
Am. J. Med. 6 (1949), S. 60 - 83.
54. GUNDERSEN, K., H. N. ANTONIADES: Biological activity of blood insulin complexes examined by rat diaphragm tissue.
Proc. Soc. exper. Biol. 104 (1960), S. 311 - 413.
55. HAAS, H. G.: Der zeitliche Einfluß der Kohlenhydratauf - nahme auf den Blutzuckerabfall beim Tolbutamid - Test.
Schw. med. Wschr. 94 (1964), S. 317 - 319.

56. HAHN, P. F.: Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin.
Science 98 (1943), S. 19 - 20.
57. HARTMANN, F.: Beziehungen zwischen Pankreas - und Fett - stoffwechsel über die Leber.
Acta Hepatosplen. 6 (1959), S. 193 - 203.
58. HEMPEL, K.: Zur Morphologie der Arteriosklerose.
Münch. med. Wschr. 10 (1965), S. 494.
59. HERMANN, M. V., R. GURLIN: Premature coronary artery disease and the preclinical diabetic state.
Am. J. Med. 38 (1965), S. 481 - 483.
60. HEYDEN - STUCKY, S.: Probleme des Herzinfarkts.
Schw. med. Wschr. 95 (1965), S. 1535 - 1540.
61. HO, R. J., H. C. FENG: The extracardial action of adreno - corticotrophic hormone on the elevation of plasma free fatty acids.
Metabolism 13 (1964), S. 361 - 364.
62. HUGGETT, A. S., D. A. NIXON: Use of glucose oxidase, per - oxidase and o - dianisidine in determination of blood and urinary glucose.
Lancet, London 1 (1957), S. 368 - 370.
63. IKKOS, D., R. LUFT: Über den metabolischen Effekt des menschlichen Wachstumshormons.
Wiener Klin. Wschr. 73 (1961), S. 345 - 347.
64. JACKSON, W. P. U.: Does maturity - onset diabetes exist? A fantasy of glucose tolerance tests.
Excerpta medica 74 (1964), Vortrag auf dem Fifth Intern. Congr. of the Intern. Diabetes Federation, Toronto 1964.
65. JAHNKE, K., F. A. GRIES: Endokrinologische Regulation des Fettstoffwechsels.
Verhandlungsb. 1. Weltfettkongr., Hamburg 1964, S. 184 - 186.
66. JESSUP, D. C.: Insulin bio assay using glycogen deposition in a single rat diaphragm.
Diabetes 3 (1961), S. 201 - 206.
67. JOSLIN, E. P.: The treatment of diabetes mellitus.
10. Aufl., Philadelphia 1959.
68. JUNGAS, R. L., E. G. BALL: Studies on the metabolism of adipose tissue.
Biochemistry 2 (1963), S. 383 - 388.

69. KANNEL, W. B., L. K. WIDMER et al.: Gefährdung durch coronare Herzkrankheit - Folgerungen aus 10 Jahren Framing - ham - Studie.
Schw. med. Wschr. 95 (1965), S. 18 - 24.
70. KANNEL, W. B.: Risk factors in coronary heart disease.
Ann. Intern. Med. 61 (1964), S. 888 - 899.
71. KARAM, J. H.: Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay.
Diabetes 12 (1963), S. 197 - 204.
72. KATZ, A. M., D. L. McDONALD et al.: Fibrinolysis and blood coagulation in ischaemic heart disease.
Lancet, London 1 (1963), S. 801 - 802.
73. KERR, J. W., R. PIRRIE: Platelet aggregation by phospho - lipids and free fatty acids.
Lancet, London 1 (1965), S. 1296 - 1299.
74. KESSLER, J. I.: Effects of diabetes and insulin on the activity of myocardial and adipose tissue lipoprotein lipase of rats.
J. clin. Invest. 42 (1963), S. 362 - 367.
75. KIMMELSTIEL, P. C., C. WILSON: Inter-capillary lesions in the glomeruli of kidney.
Am. J. Pathol. 12 (1936), S. 83 - 98.
76. KINSELL, L. W.: Diet, plasma lipids and atherogenesis.
Nat. Conf. Cardiovasc. Dis. 2 (1964), S. 348 - 351.
77. KNICK, B., F. ROTHER: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität (ILA) im Serum von Arteriosklerosekranken.
Zschr. f. Altersforsch. 18 (1965), S. 538 - 542.
78. KNICK, B., F. ROTHER et al.: Klinisch - statistische Kor - relationsuntersuchungen über Arteriosklerosemanifestationen, latent diabetische Situation und Leberparenchymverfettung.
Verh. Dtsch. Ges. f. inn. Med., 71. Kongr. 1965, S. 757 - 762.
79. KNICK, B.: Definitionen und Klassifikationen des Diabetes mellitus.
Schw. med. Wschr. 96 (1966), S. 1007 - 1012.
80. KNICK, B., H. - J. LANGE: Vermehrte Informationsaus - nutzung beim Auswerten des i. v. Tolbutamidtests.
Klin. Wschr. 43 (1965), S. 215 - 220.
81. KNICK, B., F. ROTHER et al.: Chlorpentazide and tolbutamide studies in prediabetes: fatty liver, obesity and athero - sclerotic disease.
Excerpta med. 74 (1964), Vortrag auf dem Fifth Intern. Congr. of the Intern. Diabetes Federation, Toronto 1964.

- 81a. KNICK, B.: Fröhndiabetische Stoffwechselanomalien und biotische verifizierter Leberverfettungsgrad bei Chole - lithiasis.
Verh. Dtsch. Ges. f. inn. Med., 73. Kongr., Wiesbaden 1967 (im Druck).
82. KOLLER, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Dresden - Leipzig 1940.
83. KOLLER, S.: Statistische Auswertungsmethoden. In:
RAUEN, H. M.: Biochemisches Taschenbuch, 2. Aufl., Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York 1964, S. 995 - 1046.
84. KOMMERELL, B.: Die Wirkung der Nahrungsfette auf die Blut - gerinnung und die Beziehungen zur Arteriosklerose.
Helv. med. Acta 30 (1963), S. 177 - 201.
85. KORN, D.: Clearing factor, a heparin - activated lipo - protein lipase.
J. biol. Chem. 215 (1955), S. 1 - 14.
86. KRAUPP, D.: Kinetik und Substratabhängigkeit der Tri - oleinspaltung im Rattenplasma nach Heparinverabreichung.
Bionnem. Z. 328 (1956), S. 301.
87. LANGE, H. - J., B. KNICK: Der indirekte Validitätsnachweis für ein neues Auswertungsverfahren des Tolbutamidtests.
Med. Klinik 50 (1954), S. 1975 - 1978.
88. LAZZARINI - ROBERTSON, A.: Proceedings of the first Intern. Pharm. Meeting.
Pergamon Press, New York 1963, Vol. 2, S. 193.
- 88a. LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie.
15. Aufl., Berlin 1963.
89. LIEBOW, I. M., H. K. HELLERSTEIN: Arteriosclerotic heart disease in diabetes mellitus.
Am. J. Med. 18 (1955), S. 438 - 447.
90. LOUIS, L. H., M. C. MINICK et al.: Lipotrophic diabetes.
Lab. Clin. Med. 56 (1960), S. 924 - 925.
91. LUNDBAEK, K.: Nephropathy in diabetic subjects. In:
LEIBEL, B. S., G. A. WRENSHALL: On the Nature and Treat - ment of Diabetes, Amsterdam 1965, S. 436 - 446.
92. LUNDBAEK, K.: The clinical picture in diabetes mellitus of 15 - 25 years duration, with a follow - up of a regional series of cases, In: Long - term Diabetes, ed. MUNKS - GAARD, Kopenhagen 1953, S. 123 - 160.
93. LUNDBAEK, K.: Ocular manifestations of diabetic angiopathy.
J. Royal Soc. Surg. Ireland 1 (1963), S. 28 - 38.
94. LYNSEGE, J.: The insulin - like - activity in serum deter - med by rat epididymal fat method.
Acta med. Scand. 172 (1962), S. 601.

95. MARBLE, A.: Coronary artery disease in diabetics.
Diabetes 4 (1955), S. 290 - 296.
96. MARX, H.: Über die diabetische Stoffwechsellage bei
arterieller Verschlusskrankheit.
Verh. Dtsch. Ges. f. Kreislaufforsch., 29. Tagung 1963,
S. 244 - 246.
97. MCGILL, H. C.: Atherosclerosis and its origin.
New York 1963.
98. MEHNERT, H.: Fragekasten.
Münch. Med. Wschr. 47 (1965), S. 2382.
99. MELANI, F.: Die Lipoproteidlipase.
XI. Sympos. Dtsch. Ges. f. Endocrin., Düsseldorf 1964, S. 29.
100. METROPOLITAN - LIFE - INSURANCE - COMPANY,
Statistical Bulletin 1959, Bd. 40.
101. MOON, H. D., J. F. RINEHART: Histogenesis of coronary
arteriosclerosis.
Circulation 6 (1952), S. 481 - 488.
102. MORRISON, L. M.: The role of the liver in atherosclerosis.
Ann. West. Med. Surg. 4 (1950), S. 665.
103. MUSIL, F.: Epidemiologische Faktoren und Lipidstoff -
wechsel bei Arteriosklerose.
Verhandlungsberichte 1. Weltfettkongr., Hamburg 1964,
S. 26 - 35.
104. MUSTARD, J. F., E. A. MURPHY: Platelets and atherosclerosis.
J. Atheroscler. Res. 4 (1964), S. 1 - 28.
105. MYASNIKOV, L. A., V. F. ZAITZEV: A study of experimental
atherosclerosis with the aid of labelled cholesterol - 14 C.
Cor Vasa 5 (1963), S. 114 - 119.
106. NOTHMANN, M. M., S. PROGER: Kepheline im Blut Gesunder und
an Atherosklerose der Kranzarterien Erkrankter.
Med. Welt 4 (1965), S. 190 - 194.
107. OBERDISSE, K., K. BLANK et al.: Die Erfassung prädiabe -
tischer Zustände.
Klin. Wschr. 40 (1962), S. 446 - 453.
108. OKISHIO, I.: Studies on the transfer of I¹³¹ - labelled
serum lipoproteins into the aorta of rabbits.
Med. J. Osaka Univ. 11 (1961), S. 367 - 381.
109. O'NEAL, R. M., W. J. S. STILL: Pathogenesis of
atherosclerosis.
Fed. Proc. 21 (1962), S. 12 - 14.

110. JUSTMANN, J., L. A. CARLSON: Effect of nicotinic acids on the fatty acid metabolism of adipose tissue in alloxan diabetic rats. *metabolism* 13 (1964), S. 675 - 680.
111. FARFARSON, I. C.: The serum lipids in human atherosclerosis. *Circulation* 13 (1956), S. 224 - 234.
112. PEASE, C. N.: Focal retardation and arrestment of growth of bones due to vitamin - A - intoxication. *J. Am. med. Ass.* 182 (1962), S. 980 - 985.
113. PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik. 20. J., 2. Aufl., Berlin 1966.
114. PIRNIE, J., M. WAHL: Étude critique des relations entre l'hypercholemie et l'atherosclerose. *La Presse medicale* 67 (1959), S. 1181 - 1183.
115. RUBER, L.: Insulin - like - activity in serum proteins. *J. Lab. Clin. Med.* 62 (1963), S. 1663.
116. RUBER, L., C. LUCAS et al.: Release of insulin - like - activity from serum of normal subjects and diabetics. *metabolism* 14 (1965), S. 110 - 114.
117. RABITT, K. M., J. CATRELL et al.: The effect of insulin - derivatives on the insulin response of assays in vitro. *Biochim. biophys. Acta* 115 (1966), S. 329 - 336.
118. RABINOWITZ, D., K. L. ZIERLER: Metabolism in obesity and its response to intraarterial insulin. *J. clin. Invest.* 41 (1962), S. 2173 - 2181.
119. RANDLE, P. J., P. E. GARLAND: The glucose fatty acid cycle. *Lancet*, London 1 (1963), S. 785 - 789.
120. RANDLE, P. J.: Some observations on the mechanism of insulin action in muscle. *Proc. Royal Soc. Med.* 51 (1958), S. 551 - 552.
121. RATHMANN, D. M.: Fats in human nutrition. *Verhandlungsb. 1. Weltfettkongr.*, Hamburg 1964, S. 175 - 183.
122. REAVEN, G., C. LUCAS: Carbohydrate intolerance and hyper - lipemia in patients with myocardial infarction. *J. Endocrin.* 23 (1963), S. 1013 - 1023.
123. REINHEIN, H., H. HARTELHEIMER: Endokrine Stoffwechsel - und Ernährungsstörungen. In: DENNIS, H.: *Lehrbuch der Inneren Medizin*, 7. Aufl., Stuttgart 1956.
124. REINOLD, A. E.: Measurement of small quantities of insulin - like - activity using rat adipose tissue. *J. clin. Invest.* 9 (1960), S. 1487 - 1489.

125. RINEHART, J. F., L. D. GREENBERG: Pathogenesis of experimental arteriosclerosis in pyridoxine deficiency.
A. M. A. Arch. Pathol. 51 (1951), S. 12 - 18.
126. RIZAK, M. A.: An epinephrine sensitive lipolytic activity in adipose tissue.
J. biol. Chem. 237 (1961), S. 657 - 662.
127. RÖTHER, F., B. KNICK et al.: Klinisch - statistische Korrelationsuntersuchungen über Arteriosklerosemanifestation.
Verh. Dtsch. Ges. f. inn. Med., 71. Kongr. 1965, S. 757 - 762.
128. RUTSTEIN, D. D.: Effects of fat and carbohydrate ingestion in human beings on serum lipids and intracellular lipid deposition in tissue cultures.
New Engl. J. Med. 271 (1964), S. 1 - 11.
129. SCHADT, D. C., E. A. HINES et al.: Chronic atherosclerotic occlusion of the femoral artery.
J. Am. Med. Ass. 175 (1961), S. 937 - 940.
130. SCHALCH, DON S., D. M. KIPNIS: The impairment of carbohydrate tolerance by elevated plasma free fatty acids.
J. clin. Invest. 43 (1964), S. 1283.
131. SCHALL, H.: Nahrungsmitteltabellen.
Leipzig 1962, S. 133.
132. SCHALLOCK, G., H. SCHMIDT - MATTHIESEN et al.: Experimentelle Untersuchungen über die Viskosität der Grundsubstanz.
Verh. Dtsch. Ges. f. Pathol. 39 (1956), S. 168.
133. SCHETTLER, G.: Arteriosklerose.
Georg - Thieme - Verlag, Stuttgart 1961.
134. SCHRADER, W., E. BOEHLE: Humoral changes in arteriosclerosis.
Lancet, London 2 (1960), S. 1409 - 1416.
135. SCRIBA, P. C., K. SCHWARZ: Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellaage.
Münch. Med. Wschr. 35 (1964), S. 1523 - 1527.
136. SOWTON, E.: Cardiac infarction and the glucose tolerance test.
Br. med. J. 13 (1962), S. 84 - 86.
137. SPAIN, D. M., N. ARISTIZABAL: Rabbit local tissue response to triglycerides, cholesterol and its esters.
Arch. Pathol. (Chicago) 73 (1962), S. 82 - 85.
138. STAUB, M.: Biologische Bestimmungsmethoden für Insulin mit Zwerchfellfett und epididymalem Fettgewebe der Ratte.
Schw. med. Wschr. 80 (1958), S. 831 - 834.

139. STEARNS, S.: Incidence and clinical significance of coronary artery disease in diabetes mellitus.
Arch. Intern. Med. 80 (1947), S. 463 - 474.
140. STEINESS, I.: Influence of diabetic status on vibratory perception during ischaemia.
Acta med. Scand. 170 (1961), S. 319 - 338.
141. STEINESS, I.: Diabetic neuropathy.
Acta med. Scand. Suppl. 1963, S. 1 - 91.
142. STEINKE, J., A. SIREK: Measurement of small quantities of insulin - activity with rat adipose tissue.
J. clin. Invest. 41 (1962), S. 1699 - 1707.
143. SUDHOF, H.: Die enzymatische Blutzuckerbestimmung.
Ther. Monat 5 (1960), S. 203 - 207.
144. TAYLOR, J. W., P. J. RANDLE: The effect of insulin anti - serum on the insulin - activity.
J. Endocrinol. 19 (1959), S. 221 - 231.
145. TUMIZAWA, H. N., H. T. NUTLEY: The mode of inactivation of insulin by rat liver extracts.
J. biol. Chem. 214 (1955), S. 285 - 294.
146. UNGER, R. H., L. L. MADISON: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus.
Diabetes 7 (1958), S. 455 - 461.
147. UNGER, R. H., L. L. MADISON: Comparison of response to intravenously administered sodium tolbutamid in mild diabetic and non diabetic subjects.
J. clin. Invest. 37 (1958), S. 627 - 630.
148. VALLANCE - OWEN, J., W. L. ASHTON: Cardiac infarction and insulin antagonism.
Lancet, London 1 (1965), S. 1226 - 1228.
149. VALLANCE - OWEN, J.: Synalbumin insulin antagonism.
Diabetes 13 (1964), S. 241 - 246.
150. VALTER, W.: Contribution to the pathogenesis of cutaneous complications in diabetes.
Ceskoslov. Dermatol. 36 (1961), S. 335 - 340.
151. VAUGHAN, M., D. STEINBERG: Effects of hormones on lipo - lysis and esterification of free fatty acids during incubation of adipose tissue in vitro.
J. Lipid Res. 4 (1963), S. 193 - 199.
152. WADELL, W. R., R. A. FIELD: Carbohydrate metabolism in atherosclerosis.
Metabolism 9 (1960), S. 860 - 866.

153. WAHLBERG, F.: The intravenous glucose tolerance test in atherosclerotic disease with special reference to obesity, hypertension, diabetic heredity and cholesterol values. *Acta med. Scand.* 171 (1962), S. 1 - 7.
154. WARRENS, S.: The Pathology of Diabetes mellitus, 1. Aufl., Lea & Febinger, Philadelphia 1938.
155. WEISSEL, W., B. RUDAS: Glukosetoleranz und Tolbutamid - wirkung bei erhöhtem Serumcholesterin. *Wiener Zsch. f. inn. Med.* 45 (1964), S. 190 - 196.
156. WELLER, H., M. FICHTENBAUM: Der Tryptophanbelastungstest als Nachweis eines Vitamin B 6 - mangels bei Arteriosklerose *Klin. Wschr.* 39 (1961), S. 1275 - 1280.
157. WILKENS, J. A., L. H. KRUT: Stabilisation of super - saturated cholesterol solutions by serum lipid extracts. *J. Atheroscler. Res.* 3 (1963), S. 15 - 23.
158. WILKENS, J. A., N. SAPEIKA: Effect of adrenaline on serum lipid stability in rabbits. *J. Atheroscler. Res.* 4 (1964), S. 346 - 350.
159. WOLFFE, J. B.: Liver in atheromatous syndrome. *Ann. West. Med. Surg.* 4 (1950), S. 679 - 682.
160. World Health Org. techn. Rep. Ser. 312 (1965), S. 13.
161. YALOW, R. S.: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and elderly diabetic subjects. *Diabetes* 9 (1960), S. 254 - 260.

Herrn Professor Dr. P. Schölmerich danke ich für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten und des Krankengutes.

Herzlich danke ich Herrn Professor Dr. E. Knick, der mir die Anregung zu dem vorliegenden Thema und zu seiner Bearbeitung gab.

Herrn Priv. - Doz. Dr. H. - J. Lange danke ich für die wertvollen Ratschläge bei der statistischen Auswertung der Befunde.

Herrn Dr. med. Kößling schulde ich Dank für seine Unterstützung bei der histologischen Auswertung der Leberschnitte.

L e b e n s l a u f

Am 26. Januar 1943 wurde ich als Sohn des Auslandskorrespondenten Gerhard Skoluda und dessen Ehefrau Margarete, geborene Wehr, in Heiligenstadt/Eichsfeld geboren. Von 1949 bis 1957 besuchte ich die Grundschule und darauf den altsprachlichen Zweig der Oberschule Heiligenstadt, an der ich am 6. Juni 1961 die Reifeprüfung bestand. Am 31. Juli 1961 ging ich in die Bundesrepublik Deutschland. Nach kurzer Lagerzeit arbeitete ich bis November 1961 in Tübingen als Bauhilfsarbeiter. Anschließend besuchte ich am Wilhelms - Gymnasium in Stuttgart den vorgeschriebenen Ergänzungslehrgang für Abiturienten aus Ostdeutschland. Am 16. Oktober 1962 bestand ich die Sonderprüfung zur Anerkennung meines Reifezeugnisses. Im Wintersemester 1962/63 begann ich an der Universität Mainz mit dem juristischen Studium. Nach einem Semester wurde meinem Antrag auf Umschreibung in die medizinische Fakultät stattgegeben. Am 14. 10. 1965 bestand ich in Mainz die ärztliche Vorprüfung. Das erste klinische Semester verbrachte ich am Klinikum Essen. Danach setzte ich mein Studium an der Universität Mainz fort.

